



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO-HISTOLÓGICO Y ANÁLISIS DE LA
SUPERVIVENCIA DEL MELANOMA CUTÁNEO DE CABEZA Y CUELLO
(1995-2015).**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Ignacio Hernández Aragüés

Bajo la dirección de los Doctores

José Antonio Avilés Izquierdo

Ricardo Suárez Fernández

Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid, 2019

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO-
HISTOLÓGICO Y ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA
DEL MELANOMA CUTÁNEO DE CABEZA Y CUELLO
(1995-2015).**

TESIS DOCTORAL

IGNACIO HERNÁNDEZ ARAGÜÉS

MADRID. AÑO 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. IGNACIO HERNÁNDEZ ARAGÜÉS,
estudiante en el Programa de Doctorado INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO
QUIRÚRGICAS,
de la Facultad de MEDICINA de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO-HISTOLÓGICO Y ANÁLISIS DE LA
SUPERVIVENCIA DEL MELANOMA CUTÁNEO DE CABEZA Y CUELLO (1995-
2015).

Y dirigida por

Ricardo Suárez Fernández, José Antonio Avilés Izquierdo, Jesus Millán Núñez-Cortés

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 11 de mayo de 2019

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Tesis doctoral realizada bajo la dirección de los doctores José Antonio Avilés Izquierdo, Ricardo Suárez Fernández y Jesús Millán Núñez-Cortés en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, para la obtención del grado de doctor presentada por D. Ignacio Hernández Aragüés.

AGRADECIMIENTOS

A mi director José Antonio Avilés, por haber confiado en mí desde el principio para llevar a cabo esta tesis y por su incansable ayuda tanto durante la residencia como en la distancia. Por haber aprendido tanto de él en melanoma y otros campos de la Dermatología.

A mi tutor y director Ricardo Suárez, por haber sido un gran jefe y compañero.

Al profesor Jesús Millán Núñez-Cortés, por su colaboración con el proyecto y su gran labor docente.

A José María Bellón y Enrique Ramalle, por su apoyo y consejos en el difícil pero bonito mundo de la estadística.

A todos mis compañeros del servicio de Dermatología del Hospital Gregorio Marañón, antiguos residentes, médicos adjuntos, personal de enfermería y auxiliar, por hacer de un período formativo también una de las mejores experiencias de mi vida.

A toda mi familia por su apoyo y por acompañarme en el camino de llegar a ser médico.

A mi madre, por ayudarme a levantarme tras cada caída.

A los pacientes, porque son nuestra razón de ser.

ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN	1
Summary.....	5
2. INTRODUCCIÓN	9
2.1. Concepto.....	9
2.2. Etiopatogenia.....	10
2.2.1. Factores constitucionales.....	10
2.2.2. Factores ambientales.....	12
2.3. Epidemiología.....	13
2.4. Clasificación clínico-histológica.....	16
2.5. Localización.....	21
2.6. Estadificación.....	21
2.7. Pronóstico.....	24
2.8. Tratamiento.....	28
2.8.1. Estadios localizados (I y II)	28
2.8.2. Estadio III.....	31
2.8.3. Estadio IV.....	31
3. OBJETIVOS	34
4. MATERIAL Y MÉTODOS	35
4.1. Selección de pacientes.....	35
4.1.1. Criterios de inclusión.....	35
4.1.2. Criterios de exclusión.....	35
4.2. Obtención de datos.....	36
4.3. Estudio descriptivo global.....	36
4.4. Estudio estadístico.....	43

5. RESULTADOS	46
5.1. Análisis descriptivo	46
5.1.1. Datos epidemiológicos	46
5.1.1.1. Incidencia anual	46
5.1.1.2. Sexo	47
5.1.1.3. Edad en el momento del diagnóstico	48
5.1.2. Datos clínicos	49
5.1.2.1. Localización del tumor primario	49
5.1.2.2. Presencia de metástasis	52
5.1.2.3. Localización inicial de la metástasis	53
5.1.2.4. Estadio clínico-histológico (TNM) en el momento del diagnóstico	54
5.1.3. Datos histológicos	54
5.1.3.1. Tipo histológico de melanoma	54
5.1.3.2. Presencia de crecimiento vertical	55
5.1.3.3. Espesor tumoral del tumor primario	55
5.1.3.4. Ulceración histológica	57
5.1.3.5. Mitosis	57
5.1.3.6. Ganglio centinela	58
5.1.4. Datos evolutivos	59
5.1.4.1. Estado vital	59
5.2. Análisis pareado	60
5.2.1. Año de diagnóstico y otras variables	60
5.2.2. Edad y otras variables	66
5.2.3. Sexo y otras variables	73
5.2.4. Localización y otras variables	77
5.2.5. Tipo histológico y otras variables	85
5.2.6. Ulceración y otras variables	89
5.2.7. Mitosis y otras variables	90
5.2.8. Metástasis y otras variables	91

5.2.9. Estado vital y otras variables.....	94
5.3. Análisis de supervivencia cáncer específica (SCE) y tiempo libre de enfermedad (TLE).	102
5.3.1. SCE según edad.....	102
5.3.2. SCE según sexo.....	104
5.3.3. SCE según localización.....	105
5.3.4. SCE según año de diagnóstico.....	108
5.3.5. SCE según estadio clínico histológico (TNM).....	108
5.3.6. SCE según tipo histológico.....	109
5.3.7. SCE según espesor tumoral.....	109
5.3.8. SCE según presencia de ulceración histológica.....	111
5.3.9. SCE según mitosis.....	111
5.3.10. TLE según edad.....	114
5.3.11. TLE según sexo.....	115
5.3.12. TLE según localización.....	115
5.3.13. TLE según año de diagnóstico.....	117
5.3.14. TLE según estadio clínico histológico (TNM).....	117
5.3.15. TLE según tipo histológico.....	118
5.3.16. TLE según espesor tumoral.....	119
5.3.17. TLE según presencia de ulceración histológica.....	120
5.3.18. TLE según mitosis.....	120
5.4. Análisis multivariante.....	122
6. DISCUSIÓN.....	124
6.1. Incidencia.....	124
6.2. Proporción sobre el total de melanomas cutáneos.....	126
6.3. Sexo.....	127
6.4. Edad.....	129
6.5. Localización.....	132

6.6. Tipo histológico.....	141
6.7. Espesor tumoral.....	143
6.8. Ulceración histológica.....	145
6.9. Mitosis.....	147
6.10. Metástasis.....	149
6.11. Estado vital al finalizar el estudio.....	151
6.12. Pronóstico y análisis de supervivencia.....	152
7. CONCLUSIONES.....	159
8. BIBLIOGRAFÍA.....	169

1. RESUMEN

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO-HISTOLÓGICO Y ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DEL MELANOMA CUTÁNEO DE CABEZA Y CUELLO (1995-2015).

Introducción

El melanoma cutáneo presenta un marcado aumento de su incidencia a nivel global en las últimas décadas. Representa únicamente el 3-4% de los tumores cutáneos malignos, pero es responsable de aproximadamente el 90% de las muertes por cáncer cutáneo. El melanoma cutáneo de cabeza y cuello (MCC) representa un porcentaje elevado del total de melanomas y presenta una serie de características epidemiológicas, clínico-histológicas y pronósticas que lo diferencian del resto de melanomas cutáneos.

Objetivos

Describir las características epidemiológicas, clínicas, histológicas, tiempo libre de enfermedad y supervivencia cáncer-específica de una serie de pacientes con MCC. Analizar las diferencias entre los MCC en función de su localización y lateralidad, así como analizar las variables asociadas a mayor probabilidad de metástasis o muerte por melanoma en el MCC.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo de 280 pacientes diagnosticados de MCC entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2015. Se registraron las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, subgrupos de edad (≤ 60 , 61-74, y ≥ 75 años), localización anatómica, lateralidad (hemicara izquierda, derecha o línea media), tipo histológico (lentigo maligno, extensión superficial, nodular, otros), espesor tumoral (mm, índice Breslow), ulceración histológica, tasa mitótica, desarrollo de metástasis y causa de muerte. Se clasificaron las lesiones en función de localización periférica (cuero cabelludo, frente, cuello, oreja) o central (párpados, mejillas, nariz, región perioral). Por el peor pronóstico asociado a los melanomas con un elevado número de mitosis ($\geq 6/\text{mm}^2$), se agrupó también a los pacientes en subgrupos: 0, 1-5, $\geq 6/\text{mm}^2$.

Todas las variables se compararon entre sí y también en función de la localización (MCC central vs periféricos, hemicara izquierda vs derecha). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 21.0 (IBM-SPSS, Chicago, IL. USA). En el análisis univariante, se usó el test t Student para variables continuas y el χ^2 o test de Fisher para variables categóricas. La supervivencia cáncer-específica se estudió con el test Kaplan- Meier y el riesgo de mortalidad por melanoma se expresa como HR (hazard ratio) con intervalos de confianza del 95%.

Resultados

La incidencia de MCC tuvo un promedio de 4,4 casos nuevos por 100000 habitantes/año, representando el 22% del total de melanomas cutáneos diagnosticados. La edad media al diagnóstico fue de 71,3 años y el tipo histológico predominante fue el lentigo maligno.

Aunque un elevado porcentaje de MCC correspondió a melanomas in situ, el 25,7% de los MCC presentó un espesor tumor elevado (estadios T3 y T4). El 22,1% de los MCC presentó ulceración histológica. Los MCC de localización central predominaron en mujeres, mayor edad al diagnóstico, melanomas tipo lentigo maligno, melanomas in situ y se asociaron a buen pronóstico.

Los MCC de localización periférica predominaron en varones, pacientes de edad media más joven al diagnóstico, melanomas de tipo nodular y extensión superficial, mayor espesor tumoral, mayor frecuencia de ulceración, mayor número de mitosis, así como una mayor probabilidad de metástasis y mortalidad.

Los melanomas en hemicara izquierda presentaron mayor espesor tumoral medio y mayor número de muertes por melanoma que los de hemicara derecha.

Los factores de riesgo independientes asociados a peor pronóstico fueron los siguientes: sexo masculino, edad ≤ 60 años, mayor espesor tumoral y elevado número de mitosis ($\geq 6/\text{mm}^2$).

Conclusiones

Los MCC son más frecuentes de lo esperado respecto a la superficie corporal que ocupan. El MCC suele afectar a pacientes de edad avanzada y representa una entidad heterogénea, al presentar por una parte un elevado número de melanomas in situ así como un porcentaje considerable de melanomas gruesos. Las diferencias encontradas a nivel clínico e histológico en función del sexo y la localización del melanoma podrían deberse a diferentes patrón de exposición solar. De este modo, los MCC centrales se

asociarían a un patrón de exposición solar crónico, mientras que los MCC periféricos lo harían con un patrón de exposición solar intermitente. El papel protector del pelo también podría explicar en parte las diferencias encontradas entre los distintos sexos.

La clasificación de los MCC según su localización anatómica permite identificar pacientes con mayor riesgo de metástasis y muerte por melanoma. Los MCC periféricos son más frecuentes en varones y se asocian a peor pronóstico, mientras que los MCC centrales son más frecuentes en mujeres y tienen mucho mejor pronóstico. Los MCC localizados en hemicara izquierda fueron más frecuentes y con peor pronóstico que los MCC de hemicara derecha.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND HISTOLOGICAL STUDY AND SURVIVAL ANALYSIS OF HEAD AND NECK CUTANEOUS MELANOMA (1995-2015).

Introduction

A steady rise in the number of melanoma cases has been observed worldwide over the past few decades. Melanoma accounts for about 3-4% of all skin cancers, but it causes most of the skin cancer deaths. Cutaneous head and neck melanomas (CHNM) account for a significant percentage of melanomas and show specific epidemiological and clinical-histological characteristics that differentiate them from other melanomas.

Objectives

To describe the epidemiological and clinical-histological features of this sample of CHNM patients and perform a statistical analysis in order to find associations between the different variables. Furthermore, one of the main objectives is to study the prognostic factors of CHNM associated with a bigger risk of mortality and metastases.

Methodology

We present a retrospective study of 280 patients with a histologically-confirmed diagnosis of CHNM treated at our department between January 1995 and December 2015.

The following variables were recorded: gender; age at diagnosis; age subgroup (≤ 60 , 61-74, and ≥ 75 years); anatomic localization; laterality (left, central, or right); histological type (lentigo maligna melanoma [LMM], superficial spreading melanoma [SSM], or nodular melanoma [NM]); tumor thickness (Breslow index, mm); ulceration (or not); mitotic rate (by high power field); metastasis (yes or no); and cause of death.

Lesions were classified according to location: peripheral (scalp, forehead, ear and neck) or central (eyelids, nose, cheeks, and perioral region). Because the presence of ≥ 6 mitoses has been associated with worse prognosis and more aggressive tumors, we also grouped the patients as follows: 0, 1-5, and ≥ 6 mitoses^{55,9855,98}.

All variables were compared to each other and also by location (central vs. peripheral and left vs. right laterality). The statistical analysis was performed with the SPSS 21.0 program (IBM-SPSS, Chicago, IL. USA). On the univariate analysis, we used the Student t test for continuous variables and the χ^2 or Fisher's test for categorical variables, as appropriate. Cancer-specific survival (CSS) was estimated using the Kaplan-Meier method. The risk of melanoma-specific mortality is reported as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI).

Results

Our study showed an average incidence rate of CHNM of 4.4 cases per 100000 people/year and CHNM accounted for 22% of all diagnosed cutaneous melanomas during the study period. The mean age at diagnosis was 71.3 years. The predominant histological type was lentigo maligna. Although a high percentage of MCC corresponded to melanomas in situ, 25.7% of MCC presented a high tumor thickness (stages T3 and

T4). 22.1% of CHNM presented histological ulceration. The CHNM of central location predominated in old women with lentigo maligna melanomas and melanomas in situ and were associated with a good prognosis. Meanwhile, peripheral CHNM were more frequent in middle-aged males with nodular and superficial spreading melanomas with a greater tumor thickness, a higher frequency of ulceration and a higher number of mitoses. Peripheral CHNM show as well a higher probability of metastasis and mortality. Melanomas in the left side of the face showed a greater mean tumor thickness and a greater melanoma mortality than those in the right side of the face.

In the multivariate analysis, the significant prognostic factors for CM-specific death were: male patients, age ≤ 60 years, tumor thickness and a high mitotic rate ($\geq 6/\text{mm}^2$).

Conclusions

CHNM are more frequent than expected with regard to the surface of the head and neck region. CHNM affects mainly old patients and represents a heterogeneous entity, with an elevated number of in situ melanomas, as well as a considerable percentage of thick melanomas. Differences found in clinical and histological features depending on sex and melanoma localization could be explained by different solar exposure patterns. Peripheral CHNM would be associated with an intermittent solar exposure pattern, whereas central CHNM would be associated with a chronic solar exposure pattern. The protective role of the hair could also explain in part the differences between the different sexes.

The classification of MCC according to their anatomical location allows to identify patients with higher risk of death and melanoma. Peripheral MCC are more frequent in

men and is associated with a worse prognosis, while central MCC are more frequent in women and has a much better prognosis. Left-sided CHNM are more frequent and have a greater mortality than right-sided CHNM.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Concepto

El melanoma cutáneo es el tumor maligno que se origina a raíz de la transformación neoplásica de los melanocitos. Es un tumor que ha ido adquiriendo una relevancia creciente en las últimas décadas por el marcado aumento de su incidencia y por su comportamiento agresivo con el desarrollo frecuente de metástasis ganglionares y a distancia. Pese a representar tan sólo el 3-4% de los tumores cutáneos malignos, es responsable de aproximadamente el 90% de las muertes por cáncer cutáneo. El melanoma cutáneo es una entidad heterogénea en cuanto a su comportamiento biológico en función de múltiples factores, destacando entre ellos su localización. El melanoma cutáneo de cabeza y cuello (**MCC**) representa un porcentaje elevado del total de melanomas y presenta una serie de características epidemiológicas, clínico-histológicas y pronósticas que lo diferencian del resto de melanomas cutáneos. Conocer las características del MCC en el contexto de la población española resultaría útil para un mejor conocimiento de esta entidad y poder plantear medidas preventivas para evitar este tipo de melanoma con alta prevalencia en la población de edad avanzada. Por otra parte, los estudios focalizados en el melanoma de cabeza y cuello en nuestro entorno son escasos, lo que representa una justificación añadida para el presente estudio.

2.2 Etiopatogenia

El melanoma es un tumor heterogéneo con una etiología multifactorial donde influyen factores moleculares, histológicos y epidemiológicos.

Los factores de riesgo epidemiológicos pueden dividirse en dependientes del huésped y ambientales. Esta es una distinción que nos ayuda a determinar los distintos factores de riesgo, pero en la vida real muchos de ellos están interrelacionados, ya que por ejemplo el grado de exposición solar en los primeros años de vida determinará en parte el número total de nevus y lentigos solares presentes en la edad adulta.

2.2.1. Factores de riesgo del huésped / constitucionales

- Fototipo cutáneo

El color de piel del paciente y su capacidad para el bronceado es determinante en el riesgo de padecer melanoma. Siguiendo la clasificación de fototipos de Fitzpatrick, los pacientes con fototipo I y II (pacientes con piel clara, pelo rubio o pelirrojo, ojos claros, que no consiguen broncearse y suelen desarrollar quemaduras solares y lentigos solares) son los más proclives a desarrollar un melanoma. Sin embargo, pacientes con fototipos altos como los orientales y de raza negra, presentan una incidencia mucho menor de melanoma y en localizaciones no expuestas a la radiación solar.

La importancia del fototipo puede comprobarse en distintas localizaciones geográficas a lo largo del mundo que reciban un elevado índice de radiación solar y donde convivan poblaciones de procedencias y fototipos diversos. Sería el caso de países como Brasil o Australia, donde hay una incidencia mucho mayor de melanoma en pacientes blancos

de fototipos I y II representativos de la emigración europea frente a los nativos de esos países con un fototipo mayor ¹.

Un fototipo bajo suele ir asociado a ojos claros y pelo rubio, pero se ha demostrado que el fototipo es un factor de riesgo independiente al color de pelo y ojos².

- Factores genéticos

Se han identificado varios genes cuya mutación aumenta el riesgo de padecer melanoma.

Algunos de ellos están localizados en el cromosoma 9: gen CDKN2a, INK4a, p16. Las mutaciones en el gen CDKN2a son unas de las principales mutaciones oncogénicas en el melanoma. Este gen codifica la proteína p16 y actúa como un gen supresor tumoral. Las mutaciones en este gen se han visto tanto en pacientes con múltiples tumores cutáneos como en pacientes con historia de melanoma familiar –hasta el 20% de los casos de melanoma familiar pueden presentar esta mutación-. También se han descrito familias de miembros con síndrome de nevus displásico que asocian la misma delección del gen CDKN2A.

Las mutaciones en el gen CDK14, localizado en el cromosoma 12, también se han visto asociadas al desarrollo de melanoma en determinadas familias.³

Por otra parte, determinados polimorfismos del gen MC1R –gen receptor de la melanocortina 1-, fundamental en el proceso de pigmentación al estar asociado a piel clara y pelo pelirrojo, también aumentan el riesgo de desarrollo de melanoma⁴. Algunos polimorfismos en este gen se asocian con distintas características fenotípicas o

epidemiológicas, entre las que destaca por su relevancia para este trabajo un mayor riesgo de presentar melanomas localizados en cabeza y cuello⁵.

- **Número de nevus**

La presencia de un número elevado de nevus melanocíticos adquiridos es un importante marcador de riesgo de melanoma. Este riesgo todavía será mayor si el paciente cuenta con un número elevado de nevus displásicos⁶.

2.2.2. Factores de riesgo ambientales

El principal factor de riesgo ambiental para el desarrollo del melanoma es la exposición a la radiación ultravioleta, la cual genera una serie de daños directos e indirectos como la formación de dímeros de pirimidina, mutaciones, inmunosupresión local y aumento del stress oxidativo. El período de latencia desde el proceso inicial de carcinogénesis hasta la presentación clínica del melanoma puede durar décadas, lo que podría explicar la incidencia creciente pese a las campañas preventivas. Whiteman et al propusieron la existencia de dos mecanismos distintos en la carcinogénesis del melanoma en función del patrón de exposición solar: el primero un patrón de exposición solar intermitente sobre todo en zonas no expuestas a la radiación solar de forma habitual, como por ejemplo el tronco, que daría lugar a melanomas en pacientes jóvenes⁷. El segundo sería un patrón de exposición solar crónica en zonas muy fotoexpuestas como la cara, asociado a la presencia de melanomas en pacientes de edad avanzada. Por otra parte, los pacientes con melanomas asociados a una exposición solar crónica también asocian otros signos de daño actínico crónico, como la presencia de queratosis actínicas⁸.

Esto es consistente con la mayor prevalencia de mutaciones BRAF en melanomas de pacientes más jóvenes localizados en tronco⁹. La creciente investigación en el enfoque molecular del melanoma resalta la presencia de subgrupos de melanomas con mecanismos patogénicos moleculares similares y que se comportan clínicamente de una forma similar.

Los melanomas asociados a una exposición solar crónica suelen presentar mutaciones NRAS y en menor medida c-KIT^{10,11}. Por otra parte, las mutaciones en NRAS también son más frecuentes en melanomas nodulares.

2.3. Epidemiología

Para combatir el melanoma, se han ideado estrategias a nivel poblacional para poder reducir su incidencia por medio de la prevención¹². El estudio epidemiológico ha permitido a los investigadores caracterizar mejor qué poblaciones son las más afectadas y de qué manera llegan a ser afectadas, con el objetivo de poder mejorar las técnicas de prevención y el manejo de estos pacientes.

El melanoma suele aparecer en las edades medias de la vida (40-60 años) y constituye la neoplasia más frecuente en personas jóvenes entre 15-44 años de edad, así como una de las principales causas de mortalidad en este subgrupo de edad¹³.

En las últimas décadas, la incidencia del melanoma cutáneo en la población caucásica ha aumentado de forma constante con un incremento medio del 3-7% anual¹⁴, lo que representa un crecimiento superior respecto al resto de neoplasias. Estos incrementos llevarían a duplicar la incidencia de melanoma cada 10-20 años.

La incidencia global es de aproximadamente 160000 nuevos diagnósticos por año y 48000 muertes por melanoma¹⁵. El melanoma afecta a individuos de todas las razas y fototipos, pero su incidencia está estrechamente relacionada a la localización geográfica de residencia y a fototipos bajos.

La tasa de incidencia más alta la encontramos en Australia, donde la incidencia anual es de 56 nuevos casos por cada 100000 habitantes en varones y de 41 por 100000 habitantes en mujeres¹⁵.

En el caso de Europa, las tasas de incidencia varían en función del área geográfica pero se aprecia un aumento constante en todas ellas. Las incidencias más altas se han descrito en países como Suiza (15.3 casos por 100000 en hombres y 15.5 casos por 100000 en mujeres), Austria (21.5 casos por 100000 en hombres y 17.5 casos por 100000 en mujeres) y Noruega (16.1 casos por 100000 en hombres y 15.7 casos por 100000 en mujeres)¹⁶. Sin embargo, las cifras tanto de incidencia como de mortalidad en España son sensiblemente inferiores al resto de países centroeuropeos y del norte de Europa¹⁷.

Aunque existe menos literatura acerca de la epidemiología del MCC, esta tendencia también parece cumplirse en los melanomas de este territorio corporal, con un aumento de su incidencia tanto en nuestro medio como en otras poblaciones caucásicas¹⁸⁻²⁰.

Golger et al, describen un aumento en la incidencia de MCC en población canadiense desde 2 casos por 100000 habitantes en 1996 a 2.7 casos por 100000 habitantes en el año 2001²¹.

En España, Avilés et al describió un aumento de la incidencia de melanomas en cabeza y cuello en ambos sexos, aunque de forma más llamativa en varones, atendiendo al

registro de pacientes de un hospital terciario de la Comunidad de Madrid desde el período de 1996 hasta 2010¹⁸.

El melanoma de cabeza y cuello representa entre el 12-27% del total de melanomas, porcentaje muy superior al 9% de superficie corporal que representa esta zona^{22,23}. Esto se traduce en una densidad de melanomas hasta cuatro veces mayor en esta zona respecto al resto de la superficie corporal. Se ha planteado que esto podría deberse bien a una mayor exposición a la radiación ultravioleta o bien a una mayor densidad de melanocitos en la zona²⁴.

En función de las series revisadas, nos encontramos un mayor porcentaje global de varones con diagnóstico de MCC²⁵, mientras que en las últimas décadas es habitual encontrar estudios con un mayor porcentaje de mujeres diagnosticadas de MCC^{24,26}. Posiblemente esto pueda explicarse por el aumento de melanomas tipo lentigo maligno fundamentalmente en mujeres de edad avanzada ligado al progresivo aumento de la esperanza de vida²⁷.

El melanoma suele aparecer en la edad media de la vida, los estudios epidemiológicos suelen reflejar una edad media en el momento del diagnóstico entorno a los 50 años. Existe una tendencia bimodal en su distribución, con un máximo en los hombres entre los 50 y los 59 años y en las mujeres entre los 40 y 49 años, así como otro pico de incidencia en ambos sexos a partir de los 70 años.

Los pacientes con MCC tienden a presentar una mayor edad media frente a los melanomas de otras zonas, independientemente del subtipo histológico²⁶. La edad media al diagnóstico en MCC varía de 64 a 71 años frente a los 50-58 años de edad media del resto de melanomas^{23,26}. Tomando como referencia una población española, el

subgrupo de pacientes mayores de 65 años englobaban el 51% del total de MCC, mientras que en los restantes subgrupos de edad (41-65 años, ≤40 años) los MCC alcanzaban únicamente el 35% y 14%, respectivamente¹³.

Cabe destacar que esta elevada edad media al diagnóstico se debe en parte al alto porcentaje de melanomas tipo lentigo maligno, asociado al efecto acumulativo de la exposición solar crónica²⁸.

2.4. Clasificación clínico-histológica

La clasificación clínico-histológica tradicional se basa en criterios clínicos e histológicos, delimita cuatro grandes subtipos de melanoma y comprende la gran mayoría de los casos. Este subtipo clínico-histológico no conlleva en líneas generales un significado pronóstico independiente, pero supone un importante apoyo para el dermatólogo al permitir reconocer los criterios clínico-morfológicos de las distintas lesiones y permite predecir un comportamiento clínico determinado⁹.

- Melanoma de extensión superficial

A nivel global, es el tipo de melanoma más frecuente en la población caucásica y constituye aproximadamente el 50-70% de los melanomas cutáneos. Se diagnostica con más frecuencia entre los 40 y 60 años de edad y es más frecuente que aparezca en espalda en varones, mientras que en mujeres es más habitual en las piernas. No obstante, existe un claro aumento de melanomas de este tipo en tronco en la población femenina en las últimas décadas, por lo que las diferencias anatómicas se

están reduciendo progresivamente. Probablemente este cambio esté en relación con el cambio en los patrones de exposición solar.

Este melanoma suele presentarse como una mácula pigmentada de contornos irregulares que crece durante años de forma lenta (fase de crecimiento radial) con mínima invasividad local. Una vez que las células neoplásicas atraviesan la membrana basal, se inicia la fase de crecimiento vertical que asocia capacidad metastásica y se traduce clínicamente en la presencia de erosiones o lesiones sobreelevadas sobre la mácula previa.

Los melanomas de extensión superficial pueden aparecer de novo o bien sobre un nevus melanocítico previo (este último supuesto representa un 20-30% de los casos).

Histológicamente, la fase de crecimiento radial se caracteriza por una zona intraepidérmica con melanocitos grandes pleomórficos de aspecto epiteloide y con una invasión pagetoide característica a lo largo de la epidermis. También puede encontrarse un infiltrado linfocitario en dermis, así como engrosamiento epidérmico y aumento de melanina citoplasmática. En la fase de crecimiento vertical encontraremos nidos de melanocitos atípicos a nivel dérmico.

- **Melanoma nodular**

Es el segundo tipo de melanoma en frecuencia, con un 15-25% del total de melanomas cutáneos. Aparece generalmente en pacientes de entre 60 y 70 años de edad y es más habitual en hombres. Se localiza preferentemente en tronco y también en la zona de cabeza y cuello. A diferencia del resto de tipos de melanoma, la fase de crecimiento radial es prácticamente inexistente, por lo que suele

presentarse como un nódulo de rápido crecimiento muchas veces con signos hemorrágicos o ulceración, reflejo de la rápida fase de crecimiento vertical.

Suele aparecer sobre piel sana y la presentación clínica no suele cumplir los criterios de bordes irregulares o pigmentación heterocroma, por lo que en muchos casos se produce un retraso diagnóstico al confundirse con otras entidades benignas. Además con cierta frecuencia aparece como un nódulo amelanótico, lo que dificulta aún más su rápido diagnóstico. En muchas ocasiones este subtipo de melanoma se asocia a un mayor espesor tumoral en el momento del diagnóstico²⁹.

Histológicamente se aprecia una masa de células neoplásicas a nivel dérmico sin presencia de componente epidérmico asociado.

- **Lentigo maligno melanoma**

Representa entre el 5-10% del total de melanomas cutáneos. Su localización más habitual es en cabeza y cuello, donde constituye entre un 20 y un 50% del total de melanomas de esa zona.

Es más prevalente en mujeres y es típico en pacientes de edad avanzada (a partir de la séptima década), con fototipos bajos y daño actínico crónico.

Se caracteriza por una fase de crecimiento radial muy lenta que puede durar de 5 a 15 años, tras lo cual aparece el crecimiento vertical de la lesión en aproximadamente el 15-30% de los casos. Algunos autores distinguen entre lentigo maligno –cuando la lesión sólo presenta componente intraepidérmico, es decir, se trata de un melanoma in situ - y melanoma sobre lentigo maligno –cuando existe invasión dérmica-. En el presente trabajo no realizamos esa distinción.

- **Melanoma lentiginoso acral**

Este subtipo de melanoma engloba los situados en palmas, plantas y el aparato ungueal.

Es poco frecuente en la raza blanca (2-5% del total de casos), mientras que en asiáticos y africanos es proporcionalmente mucho más frecuente y puede llegar a representar hasta el 45-70% de los casos de melanoma. Suele diagnosticarse en pacientes de entre 60 y 70 años de edad.

Su localización más habitual es la planta del pie y algunos autores han planteado que las zonas con mayor tendencia al roce y los traumatismos pueden contribuir a la aparición de este tipo de melanoma. La presencia de numerosos nevus tanto en las plantas de pies como en el resto del cuerpo también se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de melanoma³⁰.

Generalmente conllevan un peor pronóstico por un diagnóstico tardío, ya que en muchas ocasiones signos como la presencia de ulceración o sangrado son los que llevan al paciente a consultar por la lesión.

A diferencia del resto de superficie corporal donde el tipo histológico más frecuente es el melanoma de extensión superficial, en el territorio de cabeza y cuello predomina el tipo lentigo maligno en la mayor parte de series descritas^{23,24,28}. La tasa de incidencia de este tipo histológico es la que ha aumentado en mayor proporción en nuestro país en los últimos años, posiblemente debido a un aumento en la esperanza de vida y a un creciente acceso a la sanidad¹⁸. Por otro lado, la mayor parte de series reflejan el

melanoma de tipo extensión superficial como el segundo en frecuencia en la zona de cabeza y cuello, seguido por el melanoma nodular^{24,28}.

Existe una marcada diferencia de distribución del tipo histológico en función del sexo en el MCC. El sexo femenino se asocia al desarrollo de melanomas tipo lentigo maligno mientras que el masculino se asocia al melanoma de extensión superficial y al melanoma nodular^{26,28}.

Estas diferencias podrían deberse en parte a los distintos patrones de exposición solar. Una exposición solar crónica y acumulativa que permite un cierto efecto fotoadaptativo que se traduciría en la aparición de melanomas de predominio tipo lentigo maligno en pacientes de edad avanzada frente a un patrón de exposición solar más intermitente asociado a quemaduras solares y en zonas cubiertas por pelo. Este segundo patrón se asociaría a la aparición de melanomas de tipo histológico distinto a lentigo maligno en pacientes más jóvenes. Esto lo sintetiza Whiteman et al en dos vías bien diferenciadas de oncogénesis del melanoma. Por un lado, una vía asociada a exposición solar intermitente fundamentalmente a nivel de tronco en pacientes jóvenes con un número elevado de nevus. Y por otro, una vía asociada a la fotoexposición crónica que conduce a la aparición de melanomas en pacientes de edad avanzada, muchas veces con antecedente de cáncer cutáneo no melanoma⁷.

2.5. Localización

Es interesante conocer cómo distintos estudios han encontrado características epidemiológicas e histológicas asociadas a ciertas sublocalizaciones en la zona de cabeza y cuello. Los melanomas localizados en la zona central de la cara son mucho más frecuentes en mujeres, mientras que en hombres predominan los melanomas de cuero cabelludo, oreja y cuello^{31,32}. El papel protector del cabello reduce en un 81% el porcentaje de radiación solar recibida en las zonas cubiertas³³, factor que podría explicar la marcada diferencia en la distribución de MCC en función del sexo. En el sexo femenino, zonas como cuero cabelludo, cuello u orejas recibirían unos niveles mucho menores de radiación solar por este efecto protector del cabello.

Esto, junto a las diferencias en la proporción del tipo histológico en función del sexo, llevó a algunos autores a plantear una delimitación entre una zona “periférica” – formada por cuero cabelludo, frente y sienes, orejas y cuello- de una zona “central” – formada por el óvalo facial central-^{22,34}. Los melanomas de la zona periférica son más frecuentes en hombres y pacientes más jóvenes, se asocian al tipo extensión superficial y nodular así como a melanomas con crecimiento vertical. Por la otra parte, los melanomas de la zona central se asocian a mujeres de edad avanzada, frecuentemente son melanomas tipo lentigo maligno y son más frecuentemente melanomas in situ.

2.6. Estadificación

La estadificación de los tumores consiste en dividir la historia natural de la enfermedad en diferentes fases, basándose en los principales factores que influyen en el pronóstico vital del tumor. Se usa por lo tanto para conocer, en un momento determinado, la

extensión de la enfermedad. Para ello se divide a los pacientes en diferentes grupos o categorías que presenten una supervivencia homogénea y que a su vez contraste frente a la del resto de grupos.

Esta estadificación permite asimismo realizar un enfoque terapéutico común en aquellos pacientes con unas características pronósticas similares, así como poder realizar comparaciones más precisas en la evaluación de los resultados terapéuticos obtenidos en diferentes ensayos o centros.

La estadificación del melanoma cutáneo más utilizada es la propuesta por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), propuesta por primera vez en 1983 y que actualmente cuenta con la octava edición (2017). Se basa en el uso de códigos alfanuméricos para estadificar el melanoma:

- **T:** describe el tamaño del tumor. A diferencia de otros tumores sólidos, en el caso del melanoma el concepto T no es un aspecto clínico (dimensiones medidas en superficie o por prueba de imagen), sino que se basa en la medición del tumor a nivel histológico. Se basa en el índice de Breslow, que mide el espesor tumoral total desde la capa granulosa de la epidermis hasta el nivel más profundo de invasión tumoral³⁵.
- **N:** presencia de adenopatías locorregionales (N de *nodes* en inglés).
- **M:** presencia de metástasis a distancia.

La 8ª edición del Manual de Estadificación de la AJCC publicada en 2017 presenta una serie de modificaciones respecto a la versión anterior³⁶:

- Se mantienen el espesor de Breslow y la ulceración histológica como factores pronósticos de máxima relevancia en el apartado T. Pero sin embargo desaparece la

figura de las mitosis para clasificar a los tumores T1 en dos subapartados distintos. Actualmente, el melanoma es clasificado como T1a si mide menos de 0,8 mm de espesor y no está ulcerado, y es T1b si mide menos de 0,8mm de espesor y está ulcerado o si mide 0,8-1mm de espesor, independientemente de que se encuentre ulcerado o no (Tabla 1).

Categoría T para melanoma cutáneo					
7ª edición AJCC			8ª edición AJCC		
T1	≤1mm	a) sin ulceración y <1mitosis/mm ² b) con ulceración o ≥1mitosis/mm ²	T1	≤1mm	a) <0,8mm sin ulceración b) 0,8-1mm sin ulceración o ≤1mm con ulceración
T2	1,01-2mm	a) sin ulceración b) con ulceración	T2	1.1mm-2.0mm	a) sin ulceración b) con ulceración
T3	2,01-4mm	a) sin ulceración b) con ulceración	T3	2.1mm-4.0mm	a) sin ulceración b) con ulceración
T4	>4mm	a) sin ulceración b) con ulceración	T4	>4.0mm	a) sin ulceración b) con ulceración

Tabla 1. Categoría T en melanoma cutáneo: comparativa entre la 7ª y 8ª edición AJCC.

- Las mediciones del espesor tumoral pasan a registrarse con una precisión de 0,1mm, en lugar de 0,01mm como se venía haciendo previamente. Los tumores de hasta 1mm de espesor pueden medirse con una precisión de 0,01 mm si resulta más práctico, pero deberán redondearse después hacia arriba o abajo de modo que se registre única-mente el espesor con un decimal.
- El número de mitosis/mm² ya no condiciona la categoría T1. Sin embargo, debe seguir registrándose en todos los melanomas invasivos, ya que sigue

representando un importante factor pronóstico al estar relacionado con la supervivencia en todos los intervalos de espesor tumoral.

- El estadio III pasa a tener cuatro subgrupos en lugar de los tres previos.
También cabe destacar la heterogeneidad en la supervivencia de los pacientes englobados en este estadio: supervivencia a 5 años del 93% para pacientes con estadio IIIA frente a supervivencia a 5 años del 32% para pacientes con estadio IIID.
- Aparece una categoría N1c para los pacientes con metástasis en tránsito, satélites o microsatélites que no presentan afectación ganglionar.
- N2c se usa ahora para la presencia de metástasis en ganglio asociadas a metástasis en tránsito.
- La categoría N3 pasa a estadificarse en subcategorías N3a, N3b y N3c.
- En la categoría M se añade M1d, donde se incluye a los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, que hasta ahora se englobaban en el apartado M1c.

2.7. Pronóstico

Los factores predictores de supervivencia más destacados en melanoma cutáneo son el estadio del melanoma y el estado del ganglio centinela.

El estado del ganglio centinela es el factor pronóstico más importante en la recurrencia del melanoma y es el predictor más potente de la supervivencia del paciente. Un metaanálisis que englobaba a 25240 pacientes demostró un riesgo de recidiva ganglionar igual o menor al 5% en el caso de ganglio centinela negativo³⁷.

Los factores pronósticos más relevantes en el caso de melanomas cutáneos localizados (estadio I y II) son, en primer lugar, el espesor tumoral –basado en el índice de Breslow– seguido de la presencia de ulceración histológica. La supervivencia media a 10 años de los pacientes con melanoma de espesor T1 es de 92%, frente al 50% de los pacientes con melanoma T4. También encontramos una disparidad similar en la supervivencia en función de la presencia o no de ulceración histológica, con tasas de supervivencia a 5 años del 71% en melanomas T4a -no ulcerados- frente al 53% en melanomas T4b –ulcerados-.

El pronóstico del melanoma empeora conforme este presente una mayor tasa de mitosis por mm². Por ejemplo, la supervivencia a 10 años en pacientes con melanoma fino (< 1mm) y con presencia de ≥ 1 mitosis/mm², es de un 87%, frente al 93% de pacientes con melanomas de ese espesor sin presencia de mitosis³⁸.

Otros factores que también tienen una implicación pronóstica variable son la edad del paciente y la localización del tumor primario³⁹. Estudios con un elevado número de pacientes demuestran cómo una edad ≥ 65 años representa un factor independiente de mal pronóstico – supervivencia cáncer específica de 81.8% vs 88.4% en pacientes de menor edad, con un riesgo 1,45 veces mayor de muerte frente a pacientes más jóvenes-⁴⁰. Además, los pacientes de edad avanzada suelen presentar tumores más gruesos y con ulceración.

Numerosos estudios han demostrado a su vez que la localización del tumor primario tiene implicación pronóstica, siendo peor para los melanomas localizados a nivel de tronco frente a extremidades y sobre todo para los melanomas localizados en cuero cabelludo o cuello³⁸.

El sexo masculino también constituye un factor independiente de mal pronóstico³⁸. Presentan una peor supervivencia cáncer-específica, así como un mayor riesgo de progresión, metástasis ganglionares y metástasis viscerales⁴¹.

En los melanomas de estadio III, la presencia de afectación ganglionar junto con el espesor tumor y la presencia de ulceración son los mayores predictores en la supervivencia. El pronóstico variará en función del número de ganglios afectados, así como si las metástasis son clínicamente aparentes o bien son ocultas (micrometástasis). En melanomas con afectación a distancia (estadio IV), se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia en función de la localización de la primera metástasis: piel a distancia (61% supervivencia a 1 año), pulmón (53% supervivencia a 1 año) y otros órganos (33% supervivencia a 1 año).

Múltiples estudios han reflejado que los MCC presentan un peor pronóstico frente al resto de melanomas, independientemente del espesor tumoral^{19,25,42,43}. Un amplio estudio poblacional basado en el registro de tumores SEER (*Surveillance, Epidemiology and End results*) identificó la sublocalización en cuero cabelludo o cuello como factor independiente de mal pronóstico en un análisis multivariante teniendo en cuenta edad, sexo, ulceración y espesor tumoral⁴². En este estudio los pacientes diagnosticados de melanoma de cuero cabelludo o cuello presentaron una probabilidad de muerte por melanoma casi dos veces superior a los pacientes diagnosticados de melanoma en extremidades (1.84 [HR, 1.84; 95% CI, 1.62-2.10]). Asimismo, los melanomas de cuero cabelludo tienen una alta propensión a la recidiva locorregional y a distancia³².

El sexo masculino se asocia a una peor supervivencia en el MCC^{26,42}. *Gillgren et al* reflejan en su serie una tasa de supervivencia a los 10 años del 68% en el grupo de hombres frente a una tasa de supervivencia del 87% en las mujeres²⁶.

El factor pronóstico independiente más importante para los MCC es el espesor tumoral. Los MCC presentan en muchas ocasiones un mayor espesor tumoral al diagnóstico y un mayor estadio^{23,32,42} respecto a los melanomas de otras zonas. Cabe destacar que existe cierta heterogeneidad en el espesor tumoral de los MCC, ya que existe un alto porcentaje de melanomas in situ (generalmente de tipo lentigo maligno) pero también un elevado porcentaje de tumores gruesos. *Dabouz et al* encontraron un espesor medio de 2.18mm en MCC frente a los 1.77mm de melanomas de otras zonas, así como un mayor porcentaje de tumores gruesos (>2mm) en el grupo de MCC (33.7% vs 24.1%)²³.

Otros factores de mal pronóstico descritos en la supervivencia global en el MCC son la edad, tipo histológico distinto a lentigo maligno, ulceración o presencia de afectación ganglionar³². En el momento del diagnóstico, hasta un 20% de los MCC presentan afectación ganglionar.

Algunos autores plantean que este peor pronóstico de los MCC pueda deberse a la rica red linfático-vascular presente en cuero cabelludo y cuello, mientras que otros se basan en un mayor espesor tumoral en posible relación a un diagnóstico tardío, sobre todo en zonas como cuero cabelludo u oreja donde la exploración puede ser más difícil⁴⁴.

2.8. Tratamiento

El tratamiento del melanoma varía en función del estadio en el que nos encontremos, aunque en todos ellos la medida inicial es la exéresis del tumor primario con márgenes de seguridad.

- 2.8.1. Estadios localizados (I-II)

La cirugía es el tratamiento fundamental del melanoma cutáneo para conseguir el control local de la enfermedad y la curación en pacientes sin afectación ganglionar oculta o metástasis a distancia. Debe realizarse la extirpación quirúrgica del tumor primario con márgenes estrechos alrededor de la lesión de aproximadamente 1-3mm. La extirpación debe incluir toda la grasa subcutánea hasta llegar a fascia muscular o plano óseo subyacente. La inclusión de la fascia muscular en la pieza quirúrgica no ha demostrado aumentar la supervivencia ni el tiempo libre de enfermedad⁴⁵, incluso algunos estudios describen un mayor porcentaje de recidivas ganglionares en aquellos melanomas donde los márgenes quirúrgicos incluyeron la fascia muscular⁴⁶.

Siempre que sea técnicamente posible, es preferible realizar directamente una biopsia excisional que incluya toda la lesión, ya que la muestra obtenida tras una biopsia incisional –es decir, analizando sólo una parte de la lesión- puede arrojar un resultado histopatológico impreciso que dificultaría una planificación adecuada. No obstante, en melanomas de gran tamaño o en zonas con compromiso estético, como suele ser el caso de los melanomas lentigo maligno de larga evolución, no hay evidencia de que una primera biopsia incisional confirmatoria empeore el pronóstico.

El posterior análisis histopatológico determinará el espesor tumoral, así como otros factores histológicos pronósticos, como es el caso de la ulceración.

Para evitar posibles recidivas locales por persistencia de células tumorales en la zona de exéresis, se debe realizar una ampliación de los márgenes. Esta ampliación varía en función del espesor tumoral:

Espesor tumoral (mm)	Márgenes de ampliación
In situ	0.5 cm*
<1mm	1 cm
1-2mm	1-2 cm
>2mm	2 cm

Tabla 2. Márgenes de ampliación en melanoma.

* 0.5-1 cm en lentigo maligno

Aunque la cirugía siempre es el tratamiento de elección, en determinados casos de lentigo maligno de gran tamaño o en zonas faciales con compromiso estético, se han utilizado otros tratamientos de segunda línea. Entre ellos, destaca el imiquimod en crema al 5%. No debe olvidarse que en este subtipo de melanomas no es infrecuente la presencia de nidos tumorales a nivel anexial –más profundo-, por lo que un tratamiento no quirúrgico puede conllevar un mayor riesgo de recidivas posteriores. Buena parte de los estudios reflejan cifras de aclaramiento tras tratamiento con imiquimod 5% del 75% o superiores, mientras que otros reflejan cifras que no alcanzan el 40%. Por ello, si se decide esta modalidad terapéutica, habrá que garantizar un estrecho seguimiento del paciente.

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) se desarrolló como un método para la identificación de metástasis ganglionares ocultas a nivel clínico/radiológico (afectación ganglionar microscópica) en pacientes con estadio precoz (I-II). Se ha calculado que hasta un 20% de los pacientes con melanomas con espesor >1mm presentan afectación

ganglionar microscópica y este porcentaje aumenta conforme lo hace el espesor tumoral. La BSGC se recomienda en aquellos pacientes con melanoma de espesor tumoral $\geq 1\text{mm}$ (T2a o mayor). También se puede considerar en pacientes T1b o en T1a con alguna característica adicional: ulceración, mitosis $\geq 1/\text{mm}^2$, invasión linfovascular así como pacientes jóvenes. Esta prueba se basa en la premisa teórica de que la diseminación linfática de las células tumorales sigue un trayecto ordenado y secuencial hasta el primer ganglio de drenaje de la zona anatómica del tumor primario.

La BSGC se ha convertido el *gold standard* para la estadificación de los pacientes con melanoma, aunque no haya conseguido mejorar la supervivencia específica. Conocer el estado del ganglio centinela es un elemento clave también para considerar un eventual tratamiento adyuvante. No obstante, en el MCC el uso de la BSGC ha sido más limitado por varios motivos: en primer lugar, se trata de un territorio linfático de drenaje complejo con múltiples territorios y hasta 300 ganglios linfáticos que en ocasiones genera una discordancia entre el patrón clínico esperado de drenaje linfático y los hallazgos en la linfocintigrafía, lo que genera una tasa mayor de falsos negativos al realizar la BSGC frente a melanomas de otras zonas. Asimismo, la disección de los ganglios detectados puede suponer en muchas ocasiones un reto técnico para el cirujano y estructuras como nervios craneales (par XI), vasos de gran calibre o el nervio facial en su recorrido por la parótida pueden ser dañados. Estudios recientes demuestran no obstante un alto porcentaje de éxito en la identificación del ganglio centinela, similar al de otras zonas, así como una tasa de falsos negativos discreta (6-7%)^{47,48}. Asimismo, la localización del melanoma en cuero cabelludo se asocia a la positividad del ganglio centinela⁴⁷.

- 2.8.2. Estadio III

En este estadio se incluye a los pacientes con metástasis locorregionales, que incluyen las recurrencias locales, las metástasis cutáneas y subcutáneas, así como las metástasis ganglionares regionales (ya sean macroscópicas o microscópicas).

El tratamiento tanto de las recurrencias locales como de las metástasis en tránsito es la extirpación quirúrgica –con márgenes amplios de 2 cm- siempre que sea posible.

La linfadenectomía regional tras un hallazgo de ganglio centinela positivo era la práctica habitual hasta los últimos años. La linfadenectomía en pacientes con ganglio centinela positivo asocia menos recidivas en esa cadena ganglionar y un mayor tiempo libre de enfermedad frente a los pacientes en los que se realiza linfadenectomía por afectación ganglionar a nivel clínico. Sin embargo, dos grandes estudios (DECOG-SLT y MSLT-2) no han encontrado diferencias significativas ni en el tiempo libre de enfermedad ni en la supervivencia específica por melanoma a los 3 años entre el grupo donde se realizó la linfadenectomía frente al grupo donde se realizó un seguimiento periódico con ecografía ganglionar. Por lo tanto, a día de hoy sigue habiendo cierta controversia en si la linfadenectomía en pacientes con BSGC positiva debería realizarse al no haber demostrado un aumento en la supervivencia. Especialmente si se tienen en cuenta los efectos secundarios asociados a la misma (linfedema crónico, alteraciones sensitivas, etc).

La linfadenectomía regional deberá realizarse sin embargo de forma rutinaria a los pacientes con ganglios palpables, es decir con afectación ganglionar macroscópica.

Los pacientes con estadio IIIB/C tienen un alto riesgo de recidiva a los 5 años del diagnóstico. En el momento actual, estos pacientes de alto riesgo pueden recibir bien

tratamiento con fármacos diana (dabrafenib-trametinib en los pacientes con melanoma con mutación BRAFV600) o con inmunoterapia (nivolumab, ipilimumab a dosis altas o pembrolizumab). Por lo tanto, los fármacos anti PD-1 se deberían considerar en pacientes con estadios IIIB/C con melanoma BRAF wild-type y en aquellos pacientes con melanoma con mutación en BRAF, se deberá valorar entre los fármacos anti PD-1 o bien la combinación dabrafenib/trametinib.

Los pacientes con estadio IIIA, independientemente del estado de la mutación BRAF, tienen una tasa de recidiva menor al 20%, por lo que el seguimiento periódico sin tratamiento adyuvante es una posible actitud.

- **2.8.3. Estadio IV**

En las últimas tres décadas, el pronóstico de los pacientes con melanoma con presencia de metástasis a distancia no varió significativamente, con una supervivencia del 20-25% de los pacientes al año del diagnóstico. Se usaban distintos quimioterápicos como la dacarbacina, cisplatino/carboplatino, vinblastina y taxanos. No obstante, estos fármacos asocian un perfil muy desfavorable de efectos secundarios y sólo se apreciaba un 10% de casos con respuestas objetivas.

El descubrimiento de las vías de señalización molecular implicadas en el desarrollo del melanoma (vía MAPK) permitió identificar distintas dianas (BRAF y MEK), sobre las que poder actuar. Esto ha supuesto por primera vez un beneficio en la supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado⁴⁹. De forma similar, la alteración del sistema inmunológico mediante el bloqueo de ciertos receptores y ligandos que regulan la activación de linfocitos T (CTLA-4, PD1 y PD1-L), han supuesto también un gran avance

en el manejo del melanoma avanzado al conseguir un aumento en el tiempo libre de enfermedad y de supervivencia de los pacientes en estadio IIIB-IV⁵⁰.

El pilar fundamental del tratamiento del MCC, al igual que en el resto de zonas corporales, es la escisión con márgenes. Estos márgenes son iguales a los recomendados en el resto de zonas corporales, pero conseguir unos márgenes quirúrgicos adecuados en determinados territorios de cabeza y cuello puede ser complejo por motivos estéticos o funcionales. La exéresis con márgenes insuficientes puede ser un factor de riesgo para una eventual recidiva local, por lo que habrá que individualizar cada caso⁵¹. También es importante conocer la presencia habitual de melanocitos neoplásicos en el folículo piloso (a 2mm de profundidad) en los melanomas lentigo maligno, por lo que puede haber una extensión subclínica mayor a la esperada y esto habrá que tenerlo en cuenta a la hora de considerar los márgenes quirúrgicos de seguridad.

Debido al alto porcentaje de melanomas tipo lentigo maligno que presentan una amplia extensión, se han usado modalidades terapéuticas no quirúrgicas para evitar alteraciones cosméticas, entre las que destacan imiquimod 5%, láser CO2 o Nd:YAG, terapia fotodinámica o crioterapia. El tratamiento de primera elección siempre será el quirúrgico, ya que la extirpación quirúrgica presenta una tasa global de recidiva del 6.8% a los 5 años, frente a tasas de recurrencia entre el 20 y el 100% de las otras modalidades⁵². La cirugía de Mohs diferida parece ser un método adecuado para casos de recidiva local o lesiones mal delimitadas clínicamente⁵³.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es analizar los factores epidemiológicos, clínicos, histológicos y pronósticos en una muestra representativa de melanoma cutáneo localizado en cabeza y cuello. Para ello se proponen los siguientes objetivos:

1. Conocer la proporción de melanomas de cabeza y cuello respecto al total de melanomas cutáneos diagnosticados en el mismo centro y durante el mismo periodo de tiempo.
2. Describir las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de una serie de pacientes con melanoma cutáneos localizados en cabeza y cuello
3. Analizar las diferencias entre los melanomas de cabeza y cuello localizados en zona periférica (frente, sienes, pabellones auriculares, cuero cabelludo y zona cervical) frente a los localizados en zona central (mejillas, nariz, zona perioral).
4. Analizar si existen diferencias entre los melanomas localizados en hemicara izquierda frente a hemicara derecha.
5. Analizar las variables asociadas a mayor probabilidad de metástasis o muerte por melanoma en el melanoma de cabeza y cuello.
6. Análisis de la supervivencia y del tiempo libre de enfermedad de los pacientes de la muestra estudiada.
7. Comparar dichos resultados con otras series publicadas en la literatura.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Selección de pacientes

4.1.1. Criterios de inclusión

En este estudio se incluyeron todos los pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (HGUGM) diagnosticados de melanoma cutáneo en el territorio de cabeza y cuello durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero 1995 y 31 de diciembre de 2015.

El diagnóstico preoperatorio de melanoma se estableció de acuerdo a criterios clínicos (regla ABCDE) y dermatoscópicos. Todos los melanomas incluidos en este estudio fueron confirmados histológicamente, con las pruebas histológicas e inmunohistoquímicas correspondientes, por el servicio de Anatomía Patológica del HGUGM.

Se incluyeron tanto melanomas in situ (estadio T0) como invasivos. Para el análisis de supervivencia y de tiempo libre de enfermedad sólo se tuvieron en cuenta los melanomas invasivos.

4.1.2. Criterios de exclusión

No formaron parte de este estudio:

- Melanomas localizados a nivel de mucosas o partes blandas.
- Pacientes con ausencia de datos relevantes a nivel epidemiológico, clínico-histológico o de evolución.
- Melanomas metastásicos sin tumor primario conocido.

Teniendo en cuenta estos criterios, se obtuvo un total de 280 pacientes diagnosticados de MCC en el período de estudio detallado.

4.2. Obtención de datos

Los datos de los pacientes incluidos en el estudio se obtuvieron de:

- Base de datos de la consulta de Melanoma del Servicio de Dermatología del HGUGM.
- Base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del HGUGM.
- Seguimiento a través de la historia clínica del Médico de Atención Primaria correspondiente para algunos de los pacientes incluidos en el estudio.

Los datos y variables de interés fueron registrados en una única base de datos con el programa Microsoft Access versión Office 2013. En esta base de datos se mantuvo la confidencialidad de los pacientes registrados al incluir únicamente los números de historia clínica y se evitó el uso de otros datos personales.

4.3. Estudio descriptivo global

- **Datos epidemiológicos**

- Año en el que se realizó el diagnóstico: 1995-2015.

Se establecieron asimismo tres intervalos de años para facilitar el análisis segmentado de los pacientes a lo largo del período de seguimiento del estudio: 1995-2001, 2002-2008, 2009-2015.

- Edad en el momento del diagnóstico

Se establecieron a su vez tres intervalos de edad, teniendo en cuenta la edad media y mediana de los pacientes, para facilitar el análisis y la relación con otras variables: ≤60 años, 61-74 años y ≥75 años.

- Género: hombre/mujer

- **Datos clínicos**

- Localización. Por un lado se analizaron las sublocalizaciones (regiones anatómicas menores) de los melanomas diagnosticados y por otro lado se registraron otras localizaciones que engloban zonas anatómicas más amplias y que presentaban interés para el presente estudio.

- Sublocalizaciones anatómicas

Cuero cabelludo	Cara
Cuello	Frente
Párpados	Mejillas
Peribucal	Nariz
Oreja	Retroauricular

- Principales localizaciones

- Cara
- Cuero cabelludo

- Cuello
 - Oreja
- Delimitación del territorio de cabeza y cuello en una zona central y otra periférica, basándose en diferencias a nivel del patrón de exposición solar y en la predominancia de ciertos tipos clínico histológicos de melanoma en cada una de esas zonas.
- Central (mejillas, nariz, párpados, zona perioral).
 - Periférica (frente, sienes, pabellones auriculares, cuero cabelludo y zona cervical)
- Localizaciones que tienen en cuenta la lateralidad del melanoma en la zona de cabeza y cuello.
- Hemicara izquierda
 - Hemicara derecha
 - Línea media (zona central). En algunos análisis se excluyó esta localización para comparar exclusivamente la lateralidad izquierda-derecha.
- Desarrollo de metástasis a lo largo del período de seguimiento:
- No/Sí
- Localización de la primera metástasis:
- Piel locorregional
 - Ganglio centinela
 - Cadena linfática regional
 - Pulmonar
 - A distancia

- Realización de biopsia selectiva de ganglio centinela

- No/Sí

- Localización del ganglio centinela: se detallan las distintas cadenas ganglionares del territorio de cabeza y cuello que son detectadas en la prueba como primer territorio de drenaje linfático.

- Cadenas laterocervicales
 - Ganglios intraparotídeos
 - Cadena preauricular – ramas mandibulares
 - Cadena supraclavicular
 - Cadena retroauricular

- Estadío TNM según la 8ª edición –año 2018- de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

- **Datos histológicos**

- Tipo histológico de melanoma

- Lentigo maligno
 - Melanoma de extensión superficial
 - Nodular
 - Otros: este apartado, que incluyó a un escaso número de pacientes (<6%), comprendió melanomas de tipo desmoplásico, spitzoide o aquellos en los que no se detalló el tipo histológico en el informe anatomopatológico.

· Espesor del tumor primario o índice de Breslow: expresado en mm y con una cifra decimal. Se basa en la determinación del espesor tumoral midiendo desde la capa granulosa de la epidermis (o base de la úlcera en melanomas ulcerados) hasta el punto más profundo donde se aprecie invasión tumoral con células o nidos de células atípicos.

Para poder realizar el análisis comparativo con ciertas variables, también se analizó el espesor tumoral como una variable cualitativa en forma de intervalos de espesor tumoral. Para ello se tuvo en cuenta la estadificación planteada por la 8ª edición de la AJCC.

- T1: $\leq 1\text{mm}$
- T2: 1.1-2mm
- T3: 2.1mm – 4mm
- T4: $>4\text{mm}$

Para clasificar a los pacientes en el respectivo estadio TNM, se tuvieron en cuenta los subapartados dentro de cada espesor tumoral, así como la presencia de ulceración histológica:

- T1a: $<0.8\text{ mm}$ sin ulceración
- T1b: 0.8-1mm sin ulceración o $\leq 1\text{mm}$ con ulceración
- T2a: 1.1-2mm sin ulceración
- T2b: 1.1-2mm con ulceración
- T3a: 2.1-4mm sin ulceración
- T3b: 2.1-4mm con ulceración
- T4: $>4\text{ mm}$ con ulceración

- Presencia de ulceración a nivel histológico

- No/Sí

La ulceración se define como la ausencia total de epidermis a lo largo de todo el tumor primario en el examen microscópico, asociada a una respuesta local (exudado fibrinoso y/o infiltrado inflamatorio crónico) ⁵⁴.

- Presencia de mitosis (medidas en número de mitosis por mm²) a nivel histológico.

Este dato fue recogido en un total de 154 pacientes, de un total de 179 pacientes con melanoma invasivo. La técnica usada para contabilizar el número de mitosis es la llamada “hot spot”, que consiste en identificar en primer lugar la zona de dermis con mayor actividad mitótica y, tomando esa zona como referencia, se contabiliza esa zona y las adyacentes hasta evaluar un total de 1 mm². Algunos casos no reflejaban el número de mitosis en el informe anatomopatológico, por lo que dichas muestras fueron revisadas por el mismo Servicio de Anatomía Patológica por dos patólogos expertos en el diagnóstico de lesiones melanocíticas.

- No/Sí

Por otro lado, también se agrupó a los pacientes en 3 subgrupos distintos teniendo en cuenta estudios previos que han descrito implicación pronóstica y su posible relación con la positividad del ganglio centinela en función del número de mitosis por mm² ⁵⁵.

- 0 mitosis

- 1-5 mitosis

- ≥6 mitosis

- Presencia de metástasis a nivel de ganglio centinela

- No/Sí

El análisis histológico del ganglio centinela se realizó mediante técnica de fijación en parafina y tinción con hematoxilina-eosina, así como con técnicas inmunohistoquímicas específicas (S-100, HMB-45, Melan-A).

Datos de evolución/supervivencia

- Estado vital en el momento del fin del estudio (31 diciembre 2015)
 - Vivo
 - Muerte a causa del melanoma
 - Muerte debida a otras causas
- Supervivencia cáncer-específica (SCE): se muestran datos de porcentaje de supervivencia a 5 años y a 10 años con la correspondiente desviación típica.
- Tiempo libre de enfermedad (TLE): se muestran los datos de porcentaje de pacientes libres de enfermedad a 5 años y 10 años con la correspondiente desviación típica.

Relaciones entre variables

Se realizó un análisis pareado entre las principales variables epidemiológicas, clínicas, histológicas y de evolución. Se muestran aquellos que tienen relevancia para el presente estudio, incluyendo los que presentaron significación estadística ($p < 0,005$). En tablas de tamaño superior a 2x2, se marca en negrita aquellos valores que presentaron significación estadística.

Análisis bivariante

Mediante la regresión de Cox se realizó este análisis para cuantificar el impacto de distintas variables de interés tanto en la supervivencia como en el tiempo libre de enfermedad.

Análisis multivariante

Se realizó este análisis mediante la regresión de Cox incluyendo las variables con implicación pronóstica detectadas en los análisis previos.

4.4. Estudio estadístico

El estudio descriptivo, analítico y los análisis de supervivencia se realizaron con el programa SPSS versión 25 (SPSS Inc, Chicago).

En primer lugar, se exportó a este programa SPSS la base de datos registrada en el programa Microsoft Access.

Las variables cualitativas dicotómicas se codificaron como “0” en ausencia del factor y como “1” en presencia del factor determinado, para así facilitar el cálculo estadístico.

El resto de variables cualitativas nominales (no dicotómicas) se codificaron con números, en función del número de valores distintos que podían adoptar la variable.

Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes.

Las variables cuantitativas se expresan en forma de media y/o mediana, con su respectiva desviación estándar. En el estudio descriptivo también se reflejan otros datos como el rango.

El estudio analítico de las posibles relaciones entre las distintas variables del estudio (análisis pareado) se realizó usando los siguientes tests estadísticos de programa SPSS:

- Dos variables cualitativas: tablas de contingencia mediante la prueba Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

En los casos donde se precisaba conocer la posible relación entre variables con más de 2 categorías, para poder realizar comparaciones múltiples y obtener la significación estadística entre todas las parejas de datos posible, se usó la modalidad de “Tablas personalizadas” y se usó el test estadístico “Benjamini-Hochberg” para obtener una mayor precisión en los resultados obtenidos por comparaciones múltiples.

- Variable cualitativa dicotómica y variable cuantitativa: comparación de medias a través del test t de Student para muestras independientes, con un intervalo de confianza del 95%.
- Variable cualitativa no dicotómica y variable cuantitativa: comparación de medias con el uso del test ANOVA. En función de la homogeneidad o no de las varianzas estudiadas, se utilizó el test de Scheffe en caso de varianzas equivalentes y el test T3 de Dunnett cuando las varianzas fueron heterogéneas.

El nivel de significación estadística a alcanzar para todos los casos anteriores fue siempre de $p < 0,005$.

En el análisis de supervivencia se excluyó a los melanomas in situ y los melanomas con menos de 2 años de seguimiento.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan-Meier. Para conocer el impacto de las distintas categorías de una variable sobre la supervivencia o el tiempo libre de enfermedad, se usó el método log-rank. El test de Breslow se usó cuando las curvas de supervivencia se cruzaron en la gráfica.

Se muestran tanto los datos numéricos como las curvas de supervivencia, en los casos que se considera relevante.

Las muertes atribuidas a melanoma fueron las únicas tenidas en cuenta para el estudio de la supervivencia, mientras que el desarrollo de metástasis fue el factor tenido en cuenta en el estudio del tiempo libre de enfermedad.

Los resultados tanto de supervivencia como de tiempo libre de enfermedad se describen como porcentaje con su respectivo error estándar. Este error estándar es en ocasiones de elevada cuantía, pero esto hay que entenderlo en el contexto de una muestra de tamaño reducido como es nuestro estudio.

La mediana (en meses) de supervivencia, es decir, el momento en el que al menos la mitad de los casos estudiados habían fallecido, se refleja en los casos en que es posible calcular este dato.

El análisis bivariante determina el valor pronóstico individual de cada factor analizado.

El análisis multivariante analiza si un factor tiene valor independiente como factor pronóstico al estudiarlo junto con otros factores introducidos en el modelo de regresión.

Esto permite conocer el papel individual de cada variable, evitando sesgos por correlaciones entre variables aparentemente no relacionadas.

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.1.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

5.1.1.1. Incidencia anual

La incidencia anual de melanoma de cabeza y cuello en nuestro estudio ha permanecido bastante estable a lo largo de los distintos intervalos de años estudiados. El período de tiempo con mayor número de casos registrados fue el de 2002-2008, con un total de 101 casos, representando el 36,1% del total de casos. Por otro lado, el intervalo 1995-2001 registró 84 casos (30% del total) y el último período 2009-2015, 95 casos (33,9% del total), lo que revela que en nuestra muestra no ha habido un cambio de tendencia en el diagnóstico del melanoma de cabeza y cuello en las dos últimas décadas. La máxima incidencia anual se registró en 2007 con 24 nuevos casos, seguida por la registrada en 2010 con 19 casos.

Teniendo en cuenta la población de referencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón para los distintos años, en nuestro estudio encontramos una tasa de incidencia media de 4,4 casos por 100000 habitantes/año a lo largo del período 2000-2015.

Año de diagnóstico (intervalos)	Frecuencia	Porcentaje (%)
1995-2001	84	30,0
2002-2008	101	36,1
2009-2015	95	33,9
Total	280	100

Tabla 3. Incidencia por intervalos de años de MCC expresada en frecuencia y porcentaje (%)

Año de diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)	Año de diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
1995	12	4,3	2006	16	5,7
1996	8	2,9	2007	24	8,6
1997	12	4,3	2008	16	5,7
1998	11	3,9	2009	12	4,3
1999	17	6,1	2010	19	6,8
2000	12	4,3	2011	12	4,3
2001	12	4,3	2012	15	5,4
2002	5	1,8	2013	15	5,4
2003	8	2,9	2014	11	3,9
2004	16	5,7	2015	11	3,9
2005	16	5,7			
			Total	280	100

Tabla 4. Incidencia anual de melanoma expresada en frecuencia y porcentaje (%)

·5.1.1.2. Sexo

En nuestro estudio, hubo una cierta predominancia del sexo femenino con un 53,9% de los casos frente al 46,1% de hombres (razón 1,17:1).

Este predominio femenino no se observó sin embargo en el grupo de pacientes de 60 o menos años de edad, ya que allí las mujeres sólo representaron el 45,8% del total de pacientes. En el resto de intervalos de edades, sí que seguimos encontrando una mayor proporción de mujeres respecto a hombres. Por lo tanto, encontramos un mayor porcentaje de mujeres conforme la edad de los pacientes aumenta.

Sexo de los pacientes

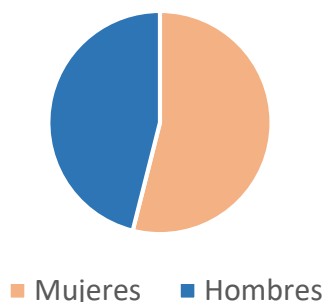


Figura 1. Sexo de los pacientes de la población a estudio.

	≤60 años		61-74 años		≥75 años	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Mujeres	22	45,8	55	52,4	74	58,3
Hombres	26	54,2	50	47,6	53	41,7
Total	48	100	105	100	127	100

Tabla 5. Sexo de los pacientes en función de intervalos de edad.

·5.1.1.3. Edad en el momento del diagnóstico

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 71,3 años y la mediana de 74 años.

En nuestro estudio el rango de edades encontrado abarca desde los 23 años hasta un máximo de 96 años.

Únicamente el 25% de los pacientes de nuestra muestra tenían una edad inferior a los 65,3 años, lo que demuestra que se trata de una población de edad avanzada.

Los pacientes comprendidos en el grupo de ≥75 años fueron los más numerosos, representando el 45,7% del total de melanomas de este estudio, seguido de los pacientes con edades intermedias (61-74 años) con el 37,5% del total de melanomas.

Por último, el grupo de pacientes más jóvenes (≤ 60 años) fue el menos numeroso (17,1% del total).

	Frecuencia	Porcentaje (%)
≤ 60 años	48	17,1
61-74 años	105	37,5
≥ 75 años	127	45,4
Total	280	100

Tabla 6. Edad (intervalos) en momento de diagnóstico.

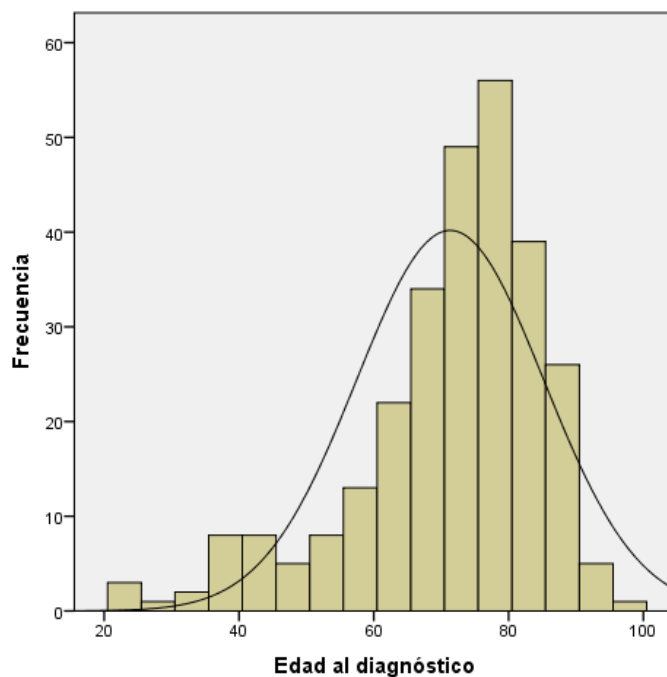


Figura 2. Distribución de la población a estudio según la edad.

5.1.2. DATOS CLÍNICOS

5.1.2.1. Localización del tumor primario

La cara fue la localización de los MCC de nuestro estudio que mostró una clara predominancia: representó el 72,9% de los casos, seguida por el cuero cabelludo (13,2%)

(Figura 3). Los melanomas localizados en cuello (7,9%) y oreja (6,1%) fueron menos frecuentes.

Si tenemos en cuenta las áreas anatómicas menores dentro del territorio de cabeza y cuello, encontramos cómo las dos sublocalizaciones más frecuentes también se encontraban dentro del territorio de la cara: la zona de las mejillas fue la más prevalente –46,1% del total- seguida de la zona de la frente - 13,2% del total- (Figura 4).

También cabe destacar una elevada presencia de melanomas en la zona de la nariz, que representan un 8,9% del total de MCC.

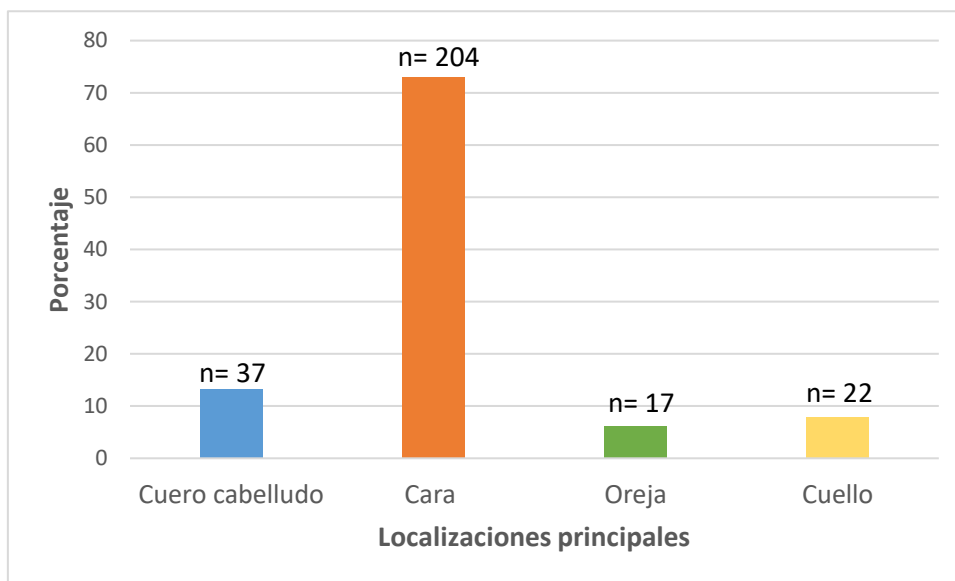


Figura 3. Localización del tumor primario (en %).

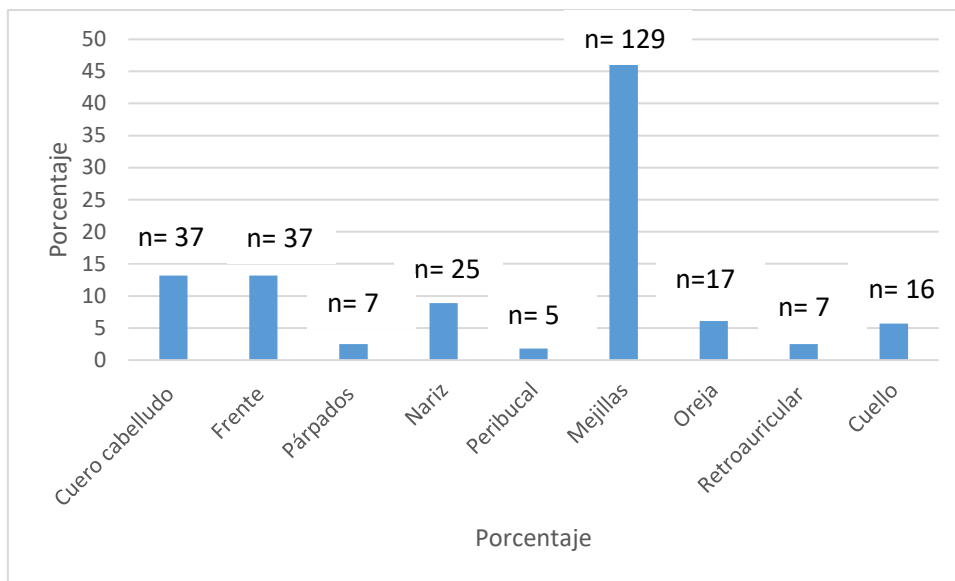


Figura 4. Sublocalizaciones del tumor primario (en %).

Los melanomas localizados en la zona central de cabeza y cuello fueron más frecuentes (60,4%) respecto a los melanomas localizados en la zona periférica (39,6%) (Tabla 7).

Sublocalización	Frecuencia	Porcentaje (%)
Zona periférica	111	39,6
Zona central	169	60,4
Total	280	100

Tabla 7. Distribución de los MCC en función de su sublocalización (zona periférica vs zona central)

Teniendo en cuenta la lateralidad en el territorio de cabeza y cuello, encontramos un cierto predominio de melanomas en la hemicara izquierda (47,1% del total). En la hemicara derecha encontramos también una cifra considerable de casos (41,4%), mientras que los melanomas localizados en línea media fueron más escasos (11,4%) (Tabla 8).

Sublocalización	Frecuencia	Porcentaje (%)
Izquierda	132	47,1
Derecha	116	41,4
Central	32	11,4
Total	280	100

Tabla 8. Distribución de los MCC en función de su sublocalización (hemicara izquierda vs hemicara derecha vs línea media).

Si excluimos los melanomas de línea media, nos encontramos con un cierto predominio de los melanomas de hemicara izquierda (53,2%) (Tabla 9).

Sublocalización	Frecuencia	Porcentaje (%)
Izquierda	132	53,2
Derecha	116	46,8
Total	248	100

Tabla 9. Distribución de los MCC en función de su sublocalización (hemicara izquierda vs hemicara derecha), excluyendo línea media.

·5.1.2.2. Presencia de metástasis de melanoma

Del total de 280 casos diagnosticados de MCC en nuestro estudio, hubo un total de 51 casos que presentaron metástasis a lo largo del período de seguimiento, lo que supone un 18,2% de los MCC.

Si de nuestra muestra descartamos los melanomas in situ que no tienen potencial metastásico, el porcentaje de pacientes con melanoma metastásico aumenta hasta casi un tercio (28,5%) del total de MCC (Tabla 10).

Metástasis	Frecuencia	Porcentaje
No	128	71,5
Sí	51	28,5
Total	179	100,0

Tabla 10. Desarrollo de metástasis en el subgrupo de pacientes con MCC invasivos.

·5.1.2.3. Localización inicial de la metástasis

La localización de la metástasis inicial más frecuente fue en las cadenas linfáticas regionales (31,4%), seguida de cerca por las metástasis a distancia (29,4%) y por las metástasis en piel locorregional (27,4%) (Tabla 11).

Localizaciones iniciales menos frecuentes para la primera metástasis se dieron en la biopsia selectiva del ganglio centinela (9,8%) y a nivel pulmonar (2%).

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Piel locorregional	14	27,4
Ganglio centinela	5	9,8
Cadena linfática regional	16	31,4
Pulmonar	1	2
A distancia	15	29,4
Total	51	100

Tabla 11. Distribución de la metástasis inicial en función de la localización.

·5.1.2.4. Estadio clínico-histológico (TNM) en el momento del diagnóstico

El grupo más representado en nuestra muestra fue el de los melanomas in situ (estadio 0) con 101 casos (36,1% del total), seguido por los melanomas de estadio I (97 casos, 34,6%) (Tabla 12).

En el estadio II encontramos un 26,4% de los pacientes. Los estadios III (2,1%) y IV (0,7%) en el momento del diagnóstico fueron poco representativos en nuestro estudio.

Estadio TNM	Frecuencia	Porcentaje
0 (in situ)	101	36,1
I	97	34,6
IA	82	29,3
IB	15	5,4
II	74	26,4
IIA	26	9,3
IIB	26	9,3
IIC	22	7,9
III	6	2,1
IV	2	,7
Total	280	100

Tabla 12. Estadio TNM en el momento del diagnóstico.

5.1.3. DATOS HISTOLÓGICOS

· 5.1.3.1. Tipo histológico de melanoma

El tipo histológico más frecuente fue el melanoma lentigo maligno, con 172 casos y un 61,4% del total de MCC. El melanoma de extensión superficial ocupó el segundo lugar (18,9%), seguido por el melanoma nodular (13,9%).

El grupo de “otros” (incluyendo melanoma desmoplásico, casos sin especificar) contó únicamente con 16 casos (5,7%).

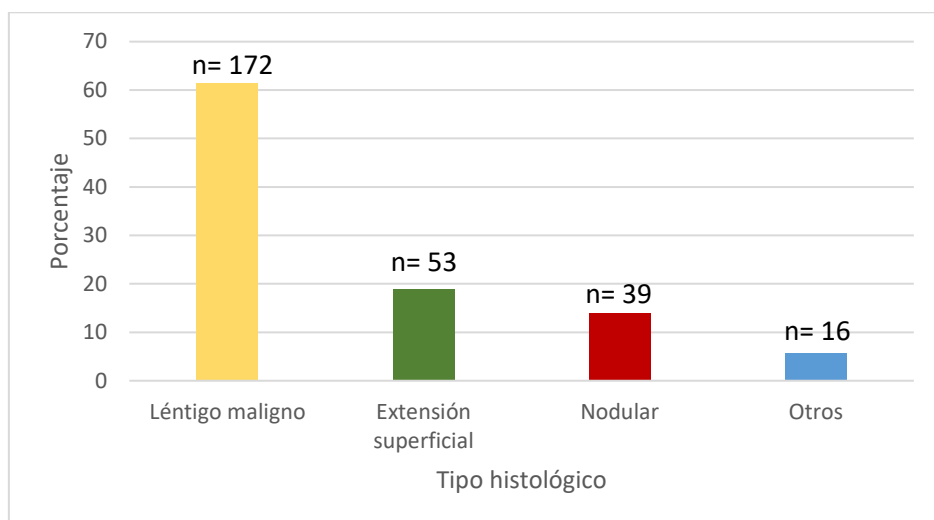


Figura 5. Distribución de los MCC en función del tipo histológico.

•5.1.3.2. Presencia de crecimiento vertical

En nuestra muestra, encontramos un elevado porcentaje de melanomas in situ (36,1%) (Tabla 13). No obstante, la mayoría de los melanomas (63,9%) fueron invasivos.

	Frecuencia	Porcentaje
In situ	101	36,1
Invasivo	179	63,9
Total	280	100

Tabla 13. Proporción de MCC in situ frente a MCC invasivos.

•5.1.3.3. Espesor tumoral del tumor primario

El espesor tumoral medio fue de 1,6 mm con una desviación estándar de 2,8 mm (Tabla 14).

La mediana se aleja bastante del valor medio, con una cifra de tan sólo 0,4 mm, lo que refleja el importante porcentaje de melanomas in situ/intraepidérmicos.

El rango de espesor tumoral en este estudio comprende desde los 0 mm (in situ) hasta un espesor máximo de 18 mm.

Únicamente un 25% de los melanomas superaron un espesor tumoral de 2,1 mm.

Espesor tumoral	Breslow (mm)
Media	1,6
Mediana	0,4
Desviación típica	2,8
Mínimo	0
Máximo	18
Media	1,6
Percentiles	25
	0
	50
	0,4
	75
	2,1

Tabla 14. Espesor tumoral en mm (índice de Breslow) en el conjunto de MCC.

Si excluimos de este análisis a los melanomas in situ, nos encontramos con un espesor tumoral medio de 2,4 mm con una desviación estándar de 3,1 mm. El espesor mediano entre los melanomas invasivos fue de 1,3 mm.

Teniendo en cuenta el estadio T referente al espesor tumoral, se encontró que los melanomas en estadio T0 (35,7%) y en estadio T1 (28,9%) fueron los más frecuentes en la muestra (Tabla 15).

Los melanomas en estadio T2, de espesor intermedio, fueron los menos frecuentes, representando únicamente un 9,6% del total de MCC.

Por otra parte, los melanomas en estadio T3 (14,6%) y en estadio T4 (11,1%) tuvieron una representación considerable.

Estadio T	Frecuencia	Porcentaje
T0	100	35,7
T1	81	28,9
T2	27	9,6
T3	41	14,6
T4	31	11,1
Total	280	100

Tabla 15. Espesor tumoral en función del estadio T.

·5.1.3.4. Ulceración histológica

El 22,1% de los melanomas de nuestra muestra presentaron ulceración histológica.

·5.1.3.5. Mitosis

Entre los melanomas donde se pudo registrar el número de mitosis a nivel histológico (154/179), encontramos que un 63,6% de ellos presentó al menos una mitosis por mm² (Tabla 16).

Mitosis	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje relativo
0	56	31,3	36,4
≥1	98	54,7	63,6
Total registrados	154	86	100
Dato ausente	25	14	
Total	179	100	

Tabla 16. Presencia de mitosis a nivel histológico en MCC invasivos.

Al dividir el número de mitosis en subgrupos, se encontró que el 41,6% de los MCC presentaba un número de mitosis comprendido entre 1 y 5, mientras que el 22,1% de los MCC presentaban un elevado número de mitosis (≥ 6) (Tabla 17).

Mitosis	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje relativo
0	56	31,3	36,4
1-5	64	35,8	41,6
≥ 6	34	19,0	22,1
Total registrados	154	86	100
Dato ausente	25	14	
Total	179	100	

Tabla 17. Presencia de mitosis a nivel histológico agrupadas (0, 1-5, ≥ 6) en MCC invasivos.

·5.1.3.6. Ganglio centinela

La biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó en el 11,4% de los pacientes.

De los 32 pacientes a los que se realizó la BSGC, en 5 (15,6%) existía afectación ganglionar.

Las cadenas ganglionares más frecuentemente detectadas en la BSGC fueron las cadenas laterocervicales, con un 40,6% del total de BSGC. La localización a nivel intraparotídeo también fue muy frecuente (31,2%) (Tabla 18).

El resto de localizaciones en orden decreciente fueron las siguientes: preauricular-ramas mandibulares (18,8%), supraclavicular (6,2%) y retroauricular (3,2%).

Localización ganglio centinela	Frecuencia	Porcentaje
Cadenas laterocervicales	13	40,6
Intraparotídeo	10	31,2
Preauricular – ramas mandibulares	6	18,8
Supraclavicular	2	6,2
Retroauricular	1	3,2
Total	32	100,0

Tabla 18. Principales localizaciones de ganglio centinela

5.1.4. DATOS EVOLUTIVOS

5.1.4.1. Estado vital

El 72,1% de los pacientes permanecían vivos hasta el final del período de seguimiento del estudio (Tabla 19).

Por otro lado, 29 pacientes (10,4%) fallecieron a causa del melanoma, mientras que 49 de ellos (17,5%) murieron por otra causa distinta. Esta cifra de mortalidad relacionada con otras causas se entiende en el contexto de un estudio con alto porcentaje de población de edad avanzada.

Estado vital	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	202	72,1
Muerte por melanoma	29	10,4
Muerte por otra causa	49	17,5
Total	280	100,0

Tabla 19. Estado vital al finalizar el estudio.

5.2. Análisis pareado

· Año de diagnóstico y sexo

La proporción de mujeres y hombres no presentó diferencias significativas en función de los distintos períodos de años estudiados. En todos los períodos de tiempo, la incidencia de melanoma en mujeres fue superior a la de los hombres, representando más del 50% de los casos en todos ellos.

· Año de diagnóstico y edad

A lo largo de nuestro estudio, encontramos que los pacientes de edad más avanzada fueron más frecuentes en el último período del mismo. Fue significativa la presencia del 56,8% de pacientes ≥ 75 años en el intervalo 2009-2015, frente a únicamente un 32,1% de pacientes de esta edad en el intervalo 1995-2001 ($p=0,003$) (Tabla 20). El grupo de pacientes con edad ≤ 60 años fue más frecuente en los períodos 1995-2001 y 2009-2015 ($p=0,045$) respecto al período 2002-2008. Por otro lado, los pacientes con edades comprendidas entre 61 y 74 años fueron más frecuentes en los dos primeros intervalos de tiempo frente al intervalo 2009-2015 ($p=0,001$).

Edad (intervalos)	Año de diagnóstico (intervalos)			Total
	1995-2001	2002-2008	2009-2015	
≤ 60 años	18 (21,4%)	10 (9,9%)	20 (21,1%)	48 (17,1%)
61-74 años	39 (46,4%)	45 (44,6%)	21 (22,1%)	105 (37,5%)
≥ 75 años	27 (32,1%)	46 (45,5%)	54 (56,8%)	127(45,4%)
Total	84	101	95	280

Tabla 20. Año de diagnóstico (intervalos) y edad (intervalos).

• **Año de diagnóstico y edad (cuantitativa)**

Al realizar el análisis en función de la edad media en el momento del diagnóstico, ésta no llegó a presentar diferencias estadísticamente significativas, aunque encontramos una tendencia a la presencia de edades más avanzadas en los últimos períodos de tiempo si comparamos los 68,44 años de edad media en el período 1995-2001 frente a los 72,07 años de edad media del intervalo 2009-2015.

• **Año de diagnóstico y localización principal**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a lo largo de los distintos períodos de estudio en función de las cuatro grandes localizaciones. En todos los períodos de tiempo la localización más frecuente fue la cara, representando más del 70% de los casos en todos ellos. Llama la atención un mayor porcentaje de casos de melanomas de cuello en los dos primeros intervalos de años (13,1% y 6,9%, respectivamente) frente a sólo un 4,2% de casos en esta localización en el intervalo 2009-2015.

• **Año de diagnóstico y localización central/periférica**

La proporción de melanomas localizados en las áreas periférica y central no presentó cambios significativos a lo largo de los distintos períodos de tiempo estudiados. La localización central siempre fue más frecuente en todos ellos, con porcentajes comprendidos entre el 58,4% y el 64,3% de melanomas centrales para cada período de tiempo.

• Año de diagnóstico y lateralidad

Tampoco se encontraron diferencias significativas a lo largo de los distintos períodos de tiempo en función de la lateralidad del melanoma. Los melanomas en hemicara izquierda fueron más frecuentes en los dos primeros intervalos de tiempo (55,7% y 54,4%, respectivamente), mientras que en el período 2009-2015 fueron igual de frecuentes los melanomas en hemicara izquierda y derecha.

• Año de diagnóstico y ulceración

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de ulceración histológica a lo largo de los distintos intervalos de tiempo del estudio. No obstante, cabe resaltar una tendencia a encontrar una presencia cada vez menor de ulceración, reduciéndose desde el 28.6% de los casos del intervalo 1995-2001 hasta el 15,8% de los casos del intervalo 2009-2015.

• Año de diagnóstico y tipo histológico

No hubo variaciones estadísticamente significativas entre los distintos tipos histológicos en función de los intervalos de años de diagnóstico ($p=0,140$). Se observó un mayor porcentaje de casos de melanoma nodular (21,2%) en el intervalo 1995-2001 frente a los siguientes intervalos de años (10,8% y 13,2%, respectivamente), aunque estas diferencias no llegaron a presentar significación estadística (Tabla 21).

El porcentaje de melanomas lentigo maligno se mantuvo bastante estable a lo largo de todo el estudio (62,6 – 66,7%). Por otro lado, el porcentaje de melanomas de extensión

superficial fue mayor desde el período 2002-2008 (22,6%) en adelante frente al primer intervalo 1995-2001 (12,5%) aunque no llegó a alcanzar significación estadística.

Tipo histológico	Año de diagnóstico (intervalos)			Total
	1995-2001	2002-2008	2009-2015	
Nodular	17 (21,2%)	10 (10,8%)	12 (13,2%)	39 (14,8%)
Extensión superficial	10 (12,5%)	21 (22,6%)	22 (24,2%)	53 (20,1%)
Lentigo maligno	53 (66,2%)	62 (66,7%)	57 (62,6%)	172(65,2%)
Total	80	93	91	280

Tabla 21. Año de diagnóstico (intervalos) y tipo histológico.

• Año de diagnóstico y presencia de mitosis

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de mitosis en función de los distintos intervalos de tiempo estudiados.

• Año de diagnóstico y número de mitosis

Se encontraron diferencias significativas en el número de mitosis en función de los años de diagnóstico si se clasifican por subgrupos ($p= 0,014$). En 1995-2001 (30%) y en 2002-2008 (27,4%) fueron más frecuentes los casos con ≥ 6 mitosis que en 2009-2015 (4,8%) (Tabla 22). En 2009-2015 hubo más casos con 1-5 mitosis (37,5%) que en 1995-2001. Podemos afirmar que el porcentaje de melanomas con un elevado número de mitosis (≥ 6) se ha ido reduciendo a lo largo del período de estudio.

Mitosis	Año de diagnóstico (intervalos)			Total
	1995-2001	2002-2008	2009-2015	
0	20 (40%)	20 (32,3%)	16 (38,1%)	56 (36,4%)
1-5	15 (30%)	25 (40,3%)	24 (57,1%)	64 (41,6%)
≥6	15 (30%)	17 (27,4%)	2 (4,8%)	34 (22,1%)
Total	50	62	42	154

Tabla 22. Año de diagnóstico (intervalos) y número de mitosis.

• Año de diagnóstico y crecimiento vertical.

La presencia de melanomas in situ fue significativamente superior en el intervalo 2009-2015 con un 47,4% del total de melanomas diagnosticados, frente al 23,8% de melanomas in situ del período 1995-2001 ($p=0,003$) (Tabla 23). Del mismo modo, encontramos un mayor porcentaje de melanomas invasivos en el primer intervalo de años del estudio, frente al período 2009-2015.

Presencia de invasión	Año de diagnóstico (intervalos)			Total
	1995-2001	2002-2008	2009-2015	
In situ	20 (23,8%)	36 (35,6%)	45 (47,4%)	101 (36,1%)
Invasivo	64 (76,2%)	65 (64,4%)	50 (52,6%)	179 (63,9%)
Total	84	101	95	280

Tabla 23. Año de diagnóstico (intervalos) y crecimiento vertical.

• Año de diagnóstico y espesor tumoral

Al analizar el espesor tumoral medio en mm, también encontramos diferencias estadísticamente significativas. Esto es especialmente evidente al comparar el espesor medio del intervalo 1995-2001 (2.1 mm) frente a los 0.9 mm del intervalo 2009-2015 ($p=0,019$).

El espesor medio del intervalo 2002-2008 fue de 1.6 mm, el cual no llegó a alcanzar variación significativa respecto a los otros intervalos analizados.

Al analizar los distintos espesores tumorales agrupados por intervalos T, encontramos que los melanomas in situ fueron significativamente más frecuentes en el intervalo 2009-2015 frente al intervalo 1995-2001 ($p=0,003$), mientras que los melanomas con un espesor tumoral T4 fueron más frecuentes en los intervalos 1995-2001 y 2002-2008 frente al intervalo 2009-2015 ($p=0,029$) (Tabla 24). Disminuyó la presencia de estos melanomas gruesos de un 15,5% y 13,9% en los dos primeros intervalos, respectivamente, frente a sólo un 4,2% del total de melanomas del intervalo 2009-2015. Estos datos confirman la tendencia de encontrar progresivamente melanomas más finos conforme nos acercamos al último período de seguimiento.

Espesor tumoral	Año de diagnóstico (intervalos)			Total
	1995-2001	2002-2008	2009-2015	
In situ (T0)	20 (23,8%)	36 (35,6%)	45 (47,4%)	101 (36,1%)
T1	28 (33,3%)	27 (26,7%)	25 (26,3%)	80 (28,6%)
T2	9 (10,7%)	9 (8,9%)	9 (9,5%)	27 (9,6%)
T3	14 (16,7%)	15 (14,9%)	12 (12,6%)	41 (14,6%)
T4	13 (15,5%)	14 (13,9%)	4 (4,2%)	31 (11,1%)
Total	84	101	95	280

Tabla 24. Año de diagnóstico (intervalos) y espesor tumoral.

• Año de diagnóstico y presencia de metástasis

La proporción de pacientes con metástasis a lo largo del tiempo de estudio se ha reducido significativamente. El porcentaje de pacientes que desarrollaron metástasis en el primer intervalo de años (1995-2001) fue del 27,4% frente a tan solo el 10,5% de los pacientes diagnosticados en el intervalo 2009-2015 ($p=0,011$).

• Año de diagnóstico y estadio clínico-histológico

La distribución de los melanomas en función de los diferentes estadios clínico-histológicos presentó diferencias estadísticamente significativas. Los melanomas de estadio 0 (in situ) fueron más frecuentes en el intervalo 2009-2015 (47,4%) frente al intervalo 1995-2001 (23,8%), $p=0,003$. Aunque el número de casos fue escaso, los melanomas de estadio III fueron más frecuentes en los intervalos 2002-2008 y 2009-2015 con un 3% y 3,2%, respectivamente, del total de melanomas frente a la ausencia de casos de melanoma de este estadio en el intervalo 1995-2001.

• Edad y sexo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexo en función de los distintos intervalos de edad de los pacientes. Sin embargo, puede apreciarse cómo únicamente en el grupo de pacientes ≤ 60 años encontramos un predominio masculino (54,2%), aunque no llegue a alcanzar significación estadística.

Por otra parte, la edad media de mujeres en nuestro estudio fue de 73 años frente a los 69,3 años de media de los hombres, aunque estos resultados no llegaron a presentar diferencias estadísticamente significativas.

• Edad y localización central/periférica

Existen diferencias estadísticamente significativas entre las localizaciones periférica y central en función de los distintos intervalos de edad de los pacientes. Los pacientes con

edad ≤ 60 años presentaron significativamente más MCC periféricos respecto a los pacientes con edades de 61-74 años ($p=0,027$) y con edades ≥ 75 años ($p<0,001$) (Tabla 25). Esto es evidente al encontrarnos con un 62.5% de MCC periféricos en este subgrupo de pacientes más jóvenes, frente al 41,9% de MCC periféricos en el subgrupo de 61-74 años y el 29,1% de MCC periféricos en el subgrupo de ≥ 75 años.

Asimismo, los MCC periféricos también fueron más frecuentes en el grupo de pacientes de 61-74 años frente a los pacientes de ≥ 75 años ($p=0,042$).

Localización	Edad (intervalos)			Total
	≤ 60 años	61-74 años	≥ 75 años	
Periférica	30 (62,5%)	44 (41,9%)	37 (29,1%)	111 (39,6%)
Central	18 (37,5%)	61 (58,1%)	90 (70,9%)	169 (60,4%)
Total	48	105	127	280

Tabla 25. Edad (intervalos) y localización (central/periférica).

Los MCC periféricos se asocian a pacientes más jóvenes que los MCC centrales. La edad media de los MCC periféricos fue de 66,50 años frente a los 74,44 años de los pacientes con MCC centrales ($p<0,001$) (Tabla 26).

Localización	Frecuencia	Media edad (años)	Desviación típica
Periférica	111	66,59	16,423
Central	169	74,44	10,937
Total	280	71,33	13,900

Tabla 26. Edad (cuantitativa) y localización (central/periférica).

• Edad y lateralidad

No se encontraron diferencias significativas en las edades medias de los pacientes en función de la lateralidad del melanoma ($p=0,100$). Los melanomas de hemicara derecha

fueron más frecuentes en el subgrupo de pacientes ≤ 60 años respecto al resto de intervalos de edad, pero esta diferencia no llegó a alcanzar significación estadística.

• Edad y localización principal

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos intervalos de edad en función de las distintas localizaciones principales. Los pacientes de ≥ 75 años presentaron más melanomas de cara respecto a los pacientes de 61-74 años ($p=0,004$) y ≤ 60 años ($p<0,001$) (Tabla 27). Un 84,3% de los pacientes ≥ 75 años presentaron melanoma localizado en cara.

Entre los intervalos de edad de ≤ 60 años y 61-74 años, también fueron significativamente más frecuentes los melanomas de cuello frente a los pacientes de ≥ 75 años, con un 12,5% ($p=0,003$) y un 13,3% de casos ($p=0,001$), respectivamente, frente a únicamente un 1,6% de casos en los pacientes ≥ 75 años.

Los melanomas de cuero cabelludo también fueron más frecuentes en los pacientes ≤ 60 años (20,8%) frente al resto de grupos de edad (14,3% y 9,4%, respectivamente), pero no llegaron a presentar significación estadística. Algo similar ocurre con los melanomas de oreja, más frecuentes en menores de 60 años (12,5%) respecto a pacientes de 61-74 años (4,8%) y ≥ 75 años (4,7%).

Por lo tanto, los pacientes de edad más avanzada (≥ 75 años) presentan con mayor frecuencia melanomas en cara, mientras que el resto de localizaciones (cuero cabelludo, oreja y cuello) son más habituales entre los grupos de edad de pacientes más jóvenes.

Localización	Edad (intervalos)			Total
	≤60 años	61-74 años	≥75 años	
Cuero cabelludo	10 (20,8%)	15 (14,3%)	12 (9,4 %)	37 (13,2%)
Cara	26 (54,2%)	71 (67,6%)	107 (84,3%)	204 (72,9%)
Oreja	6 (12,5%)	5 (4,8%)	6 (4,7%)	17 (6,1%)
Cuello	6 (12,5%)	14 (13,3%)	2 (1,6%)	22 (7,9%)
Total	48	105	127	280

Tabla 27. Edad (intervalos) y localizaciones principales.

La localización en cara se asoció con una edad media más avanzada (74 años) respecto a otras localizaciones como el cuello con una edad media de 60,59 años ($p<0,001$).

• Edad y ulceración

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de ulceración histológica en función de los intervalos de edad. La presencia de ulceración histológica fue más habitual en el subgrupo de pacientes ≤60 años (31,3%) respecto a los otros intervalos de edad (21% y 19,7%, respectivamente), pero no llegó a alcanzar significación estadística ($p=0,242$).

La edad media de pacientes con melanoma ulcerado fue de 69,26 años, frente a los 71,92 años de media de los pacientes con melanoma no ulcerado. Esta pequeña diferencia no alcanzó significación estadística.

• Edad y presencia de mitosis

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de mitosis en función de los intervalos de edad ($p=0,553$).

• Edad y número de mitosis

Tampoco se encontraron diferencias significativas en el número de mitosis en función de los distintos intervalos de edad.

• Edad y tipo histológico

Los pacientes de ≤ 60 años presentaron significativamente mayor número de melanomas tipo extensión superficial respecto al resto de subgrupos de edad ($p < 0,001$) (Tabla 28). También fue más frecuente este tipo histológico en los pacientes de 61-74 años respecto a los pacientes de ≥ 75 años ($p = 0,026$).

A diferencia de esta asociación de melanoma de extensión superficial con grupos de edad más jóvenes, los grupos de edad más avanzada se asociaron a la presencia del melanoma tipo lentigo maligno. Los pacientes de ≥ 75 años presentaron significativamente más melanomas tipo lentigo maligno respecto al resto de grupos de edad, representando el 78,7% del total de melanomas en este grupo de edad frente al 66,3% de los pacientes de 61-74 años ($p = 0,040$) y al 25 % de los pacientes de ≤ 60 años ($p < 0,001$). En esta misma línea, también fueron más frecuentes los melanomas lentigo maligno en el subgrupo de pacientes de 61-74 años respecto a los pacientes de ≤ 60 años ($p < 0,001$).

Tipo histológico	Edad (intervalos)			Total
	≤ 60 años	61-74 años	≥ 75 años	
Nodular	10 (22,7%)	14 (14,3%)	15 (12,3%)	39 (14,8%)
Extensión superficial	23 (52,3%)	19 (19,4%)	11 (9%)	53 (20,1%)
Lentigo maligno	11 (25%)	65 (66,3%)	96 (78,7%)	172 (65,2%)
Total	44	98	122	264

Tabla 28. Edad (intervalos) y tipo histológico.

Las diferencias en cuanto a la edad media en función del tipo histológico fueron significativas ($p < 0,001$). La edad media de los pacientes con melanoma tipo lentigo maligno fue de 75,44 años, mientras que los pacientes con melanomas tipo nodular o extensión superficial presentaron una edad media menor (69,05 años y 61,43 años, respectivamente).

• Edad y crecimiento vertical

La edad media de los pacientes con melanomas in situ fue de 74,66 años, significativamente mayor a la de los pacientes diagnosticados de melanomas invasivos (69,45 años) ($p = 0,002$).

• Edad y espesor tumoral

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad en los pacientes con melanomas T0 –in situ- (74,66 años) frente a los melanomas T3 (65,93 años) ($p = 0,018$) (Tabla 29).

Cabe destacar cómo los pacientes con melanomas T0 –in situ- fueron los que presentaron una edad más avanzada, mientras que los pacientes con melanomas de mayor espesor –T2 y T3- presentaron una menor edad (65,70 años y 65,93 años, respectivamente).

No obstante, los pacientes con mayor espesor tumoral -T4- presentan de nuevo una edad avanzada mayor (74,06 años).

Estadio T	Frecuencia	Media edad (años)	Desviación típica
T0	101	74,66	9,753
T1	80	70,73	13,747
T2	27	65,70	16,476
T3	41	65,93	18,335
T4	31	74,06	13,565
Total	280	71,33	13,900

Tabla 29. Edad media (cuantitativa) y espesor tumoral (estadio T).

• Edad y estadio clínico-histológico

Únicamente la diferencia observada entre la media de edad de los pacientes con estadio clínico histológico 0 (74,66 años) y la de los pacientes con estadio I (69,23 años) fue estadísticamente significativa ($p=0,009$).

• Edad y desarrollo de metástasis

El desarrollo de metástasis se asoció significativamente a pacientes con una menor edad media (64,76 años) respecto al resto de sujetos sin metástasis (72,79 años) ($p<0,001$) (Tabla 30).

Los pacientes de ≤ 60 años presentaron significativamente más metástasis (39,6%) respecto a los pacientes de 61-74 años (13,3%) ($p<0,001$) y también frente a los pacientes de ≥ 75 años (14,2%) ($p<0,001$).

Por lo tanto, se observa que la presencia de metástasis se asocia en mayor medida con el grupo de pacientes de ≤ 60 años.

Metástasis	Edad (intervalos)			Total
	≤60 años	61-74 años	≥75 años	
No	29 (60,4%)	91 (86,7%)	109 (85,8%)	229 (81,8%)
Sí	19 (39,6%)	14 (13,3%)	18 (14,2%)	51 (18,2%)
Total	48	105	127	264

Tabla 30. Edad (intervalos) y presencia de metástasis.

• Sexo y localización central/periférica

La distribución de la localización del tumor primario –central o periférica- varía significativamente en función del sexo ($p<0,001$). El 78,8% de las mujeres presentaba melanomas de localización central, mientras que sólo el 38,8% de los hombres presentó melanomas en esta localización. Por otra parte, los melanomas periféricos fueron mucho más frecuentes en el hombre (61,2%) respecto a la mujer (21,2%).

• Sexo y lateralidad

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de lateralidad del tumor primario en función del sexo del paciente ($p=0,888$).

• Sexo y localización principal

Se encontraron numerosas diferencias significativas en la distribución de las distintas principales localizaciones en función del sexo.

Los melanomas de cuero cabelludo ($p<0,001$), oreja ($p=0,036$) y cuello ($p=0,002$) fueron más frecuentes en hombres, mientras que en las mujeres predominaron los melanomas de cara ($p<0,001$) (Tabla 31).

Localización	Sexo		Total
	Mujer	Hombre	
Cuero cabelludo	10 (6,6%)	27 (20,9%)	37 (13,2%)
Cara	131 (86,8%)	73 (56,6%)	204 (72,9%)
Oreja	5 (3,3%)	12 (9,3%)	17 (6,1%)
Cuello	5 (3,3%)	17(13,2%)	22 (7,9%)
Total	151	129	280

Tabla 31. Sexo y localizaciones principales.

• Sexo y tipo histológico

Los melanomas de extensión superficial fueron significativamente más frecuentes en hombres (26,9%) que en mujeres (14,5%) ($p=0,012$). Por otro lado, los melanomas lentigo maligno fueron mucho más frecuentes en mujeres (73,8%) respecto a los hombres (54,6%) ($p=0,001$).

Los melanomas nodulares también fueron más frecuentes en hombres (18,5%) respecto a las mujeres (11,7%), pero estas diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística (Tabla 32).

Tipo histológico	Sexo		Total
	Mujer	Hombre	
Nodular	17 (11,7%)	22 (18,5%)	39 (14,8%)
Extensión superficial	21 (14,5%)	32 (26,9%)	53 (20,1%)
Lentigo maligno	107 (73,8%)	65 (54,6%)	172 (65,2%)
Total	145	119	264

Tabla 32. Sexo y tipo histológico.

• Sexo y ulceración

La presencia de ulceración histológica es más frecuente en el sexo masculino (26,4%) respecto al sexo femenino (18,5%), aunque estas diferencias no llegaron a ser significativas estadísticamente.

• Sexo y presencia de mitosis

No se hallaron diferencias significativas en la presencia o ausencia de mitosis en función del sexo ($p=0,692$).

• Sexo y número de mitosis

Al realizar el análisis por subgrupos en función del número de mitosis, se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Entre las mujeres fue más frecuente la presencia de melanomas con 1-5 mitosis ($p=0,009$), mientras que entre hombres fue más habitual encontrar melanomas con ≥ 6 mitosis ($p<0,001$) (Tabla 33).

Los melanomas con ausencia de mitosis presentaron un porcentaje similar en hombres (34,8%) y mujeres (37,8%).

Mitosis	Sexo		Total
	Mujer	Hombre	
0	31 (37,8%)	25 (34,7%)	56 (36,4%)
1-5	42 (51,2%)	22 (30,6%)	64 (41,6%)
≥6	9 (11%)	25 (34,7%)	34 (22,1%)
Total	82	72	154

Tabla 33. Sexo y número de mitosis.

• Sexo y estadio clínico-histológico

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de los distintos estadios clínico-histológicos en función del sexo del paciente.

• Sexo y crecimiento vertical

No hubo diferencias significativas en la proporción de melanomas invasivos en mujeres (62,3%) respecto a hombres (65,9%) ($p=0,527$).

• Sexo y desarrollo de metástasis

El sexo masculino presenta una mayor proporción de metástasis ($p=0,008$). El 24,8% de los hombres presentó metástasis, frente al 12,6% de las mujeres.

• Sexo y espesor tumoral

Las mujeres presentaron un espesor medio de 1,3 mm frente a los 1,9 mm de los hombres ($p=0,006$). El espesor tumoral es por ello mayor en hombres que en mujeres en nuestro estudio. Al realizar el análisis en función de los intervalos de espesor tumoral T, únicamente apareció como significativo un mayor porcentaje de melanomas T4 en hombres (16,3%) frente a mujeres (6,6%) ($p=0,010$) -Tabla 34-.

Espesor tumoral	Sexo		Total
	Mujer	Hombre	
T0 (in situ)	57 (37,7%)	44 (34,1%)	101 (36,1%)
T1	45 (29,8%)	35 (27,1%)	80 (28,6%)
T2	19 (12,6%)	8 (6,2%)	27 (9,6%)
T3	20 (13,2%)	21 (16,3%)	41 (14,6%)
T4	10 (6,6%)	21 (16,3%)	31 (11,1%)
Total	151	129	280

Tabla 34. Sexo y espesor tumoral.

• Localización principal y tipo histológico

Se encontraron múltiples diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución de los distintos tipos histológicos en función de las cuatro localizaciones principales.

Los melanomas nodulares fueron significativamente más frecuentes en oreja (31,2%) y cuello (30%) respecto a la cara (10,7%) ($p=0,048$). En cuero cabelludo se encontró un porcentaje notable de melanomas nodulares (21,9%), pero no llegó a alcanzar significación estadística (Tabla 35).

Los melanomas de extensión superficial se localizaron más frecuentemente en cuero cabelludo (40,6%; $p<0,001$), oreja (43,8%; $p=0,001$) y cuello (50%; $p<0,001$) respecto a la cara (11,7%).

Por otro lado, los melanomas lentigo maligno se asociaron significativamente a la localización en cara ($p<0,001$).

Tipo histológico	Localización				Total
	Cuero cabelludo	Cara	Oreja	Cuello	
Nodular	7 (21,9%)	21 (10,7%)	5 (31,2%)	6 (30%)	39 (14,8%)
Extensión superficial	13 (40,6%)	23 (11,7%)	7 (43,8%)	10 (50%)	53 (20,1%)
Lentigo maligno	12 (37,5%)	152 (77,6%)	4 (25%)	4 (20%)	172 (65,2%)
Total	32	196	16	20	264

Tabla 35. Localizaciones principales y tipo histológico.

· Localización principal y crecimiento vertical

Los melanomas localizados en cara se asociaron significativamente a melanomas in situ (42,2%) frente a los melanomas de cuero cabelludo (18,9%) que fueron mayoritariamente melanomas invasivos ($p=0,045$).

Por otra parte, también se asociaron a crecimiento vertical los melanomas localizados en oreja (82,4%) y cuello (77,3%), sin llegar a alcanzar significación estadística.

• Localización principal y desarrollo de metástasis

Los melanomas de cuero cabelludo presentaron significativamente mayor porcentaje de metástasis (45,9%) respecto a los melanomas de cara (11,3%) ($p < 0,001$).

Aunque el resto de localizaciones no llegó a presentar diferencias estadísticamente significativas, se observa que existe un porcentaje notable de metástasis tanto en melanomas de oreja (29,4%) como de cuello (27,3%).

• Localización principal y espesor tumoral

Los melanomas de cuero cabelludo presentaron un grosor medio (3,2 mm) significativamente mayor a los localizados en cara (1,2 mm) ($p = 0,001$). Los melanomas localizados en oreja (espesor medio tumoral 2 mm) y cuello (1,6 mm) presentaron espesores intermedios, aunque no llegaron a alcanzar significación estadística.

• Localización principal y presencia de mitosis

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia/ausencia de mitosis en función de las cuatro localizaciones principales ($p = 0,457$).

Las localizaciones con mayor porcentaje de mitosis ≥ 1 fueron oreja (78,6%) y cuello (70%), a diferencia de los melanomas en cara que presentaron un porcentaje menor de presencia de mitosis a nivel histológico (59,6%).

• Localización principal y número de mitosis

Tampoco se encontraron diferencias significativas cuando se realizó el análisis por subgrupos de número de mitosis ($p=0,426$).

Sin embargo, volvemos a encontrar que localizaciones como cuello (40%) o cuero cabelludo (30,8%) presentan un porcentaje mayor de melanomas con ≥ 6 mitosis, frente a los melanomas de cara (17,3%).

• Localización central/periférica y tipo histológico

La localización periférica se asoció significativamente tanto al tipo histológico nodular (23,5%; $p=0,001$) como al tipo extensión superficial (34,3%; $p<0,001$), mientras que la localización central se asoció significativamente al melanoma lentigo maligno (79,6%; $p<0,001$) (Tabla 36).

Tipo histológico	Localización		Total
	Periférica	Central	
Nodular	24 (23,5%)	15 (9,3%)	39 (14,8%)
Extensión superficial	35 (34,3%)	18 (11,1%)	53 (20,1%)
Lentigo maligno	43 (42,2%)	129 (79,6%)	172 (65,2%)
Total	102	162	264

Tabla 36. Localización (central/periférica) y tipo histológico.

• Localización central/periférica y crecimiento vertical

Asimismo, también se encontraron diferencias en la distribución de melanomas in situ – invasivos en función de las localizaciones ($p<0,001$). La localización central se asoció

significativamente a melanomas in situ (45%), frente a únicamente un 22,5% de melanomas periféricos in situ. Del mismo modo, los melanomas periféricos se asociaron a presencia de crecimiento vertical (77,5%).

• Localización central/periférica y desarrollo de metástasis

Los melanomas periféricos presentaron un porcentaje muy superior (32,4%) de metástasis frente a los melanomas centrales (8,9%) ($p<0,001$).

• Localización central/periférica y espesor tumoral

Se encontraron diferencias significativas en el espesor tumoral medio en función de las localizaciones periférica/central ($p<0,001$). Los melanomas periféricos presentaron un espesor medio de 3,4 mm mientras que en los melanomas centrales fue de 2 mm.

Se encontraron diferencias significativas al realizar el análisis de la distribución del espesor tumoral en intervalos T en función de las localizaciones periférica/central.

Los melanomas centrales se asociaron significativamente al estadio T0 (45%) respecto a los periféricos (22,5%) ($p<0,001$) (Tabla 37). Por otro lado, entre los melanomas periféricos fue más frecuente encontrar melanomas T3 (21,6%; $p=0,007$) y T4 (17,1%; $p=0,009$) respecto a los melanomas centrales (10,1% y 7,1%, respectivamente).

Espesor tumoral	Localización		Total
	Periférica	Central	
T0 (in situ)	25 (22,5%)	76 (45%)	101 (36,1%)
T1	31 (27,9%)	49 (29%)	80 (28,6%)
T2	12(10,8%)	15 (8,9%)	27 (9,6%)
T3	24 (21,6%)	17 (10,1%)	41 (14,6%)
T4	19 (17,1%)	12 (7,1%)	31 (11,1%)
Total	111	169	280

Tabla 37. Localización (central/periférica) y espesor tumoral (estadios T).

• Localización central/periférica y presencia de mitosis

Se observó una diferencia significativa respecto a una mayor proporción de melanomas con presencia de mitosis en melanomas periféricos (75,7%) respecto a melanomas centrales (52,5%) ($p=0,003$).

• Localización central/periférica y número de mitosis

Los melanomas centrales presentaron un mayor porcentaje de casos sin mitosis (47,5%) respecto a los melanomas periféricos (24,3%) ($p=0,003$) (Tabla 38), mientras que los melanomas periféricos presentaron más frecuentemente casos con ≥ 6 mitosis (31,1%) respecto a los melanomas centrales (13,8%) ($p=0,010$).

Los melanomas periféricos contaron con un porcentaje algo mayor de casos con 1-5 mitosis (44,6%) respecto a los melanomas centrales (38,8%), pero no llegó a representar una diferencia estadísticamente significativa.

Mitosis	Localización		Total
	Periférica	Central	
0	18 (24,3%)	38 (47,5%)	56 (36,4%)
1-5	33 (44,6%)	31(38,8%)	64 (41,6%)
≥6	23 (31,1%)	11 (13,8%)	34 (22,1%)
Total	74	80	154

Tabla 38. Localización (central/periférica) y número de mitosis.

• Localización central/periférica y ulceración

Los melanomas periféricos se asociaron significativamente a la presencia de ulceración (33,3%) frente a los melanomas centrales (14,8%).

• Lateralidad y tipo histológico

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los tipos histológicos en función de la lateralidad del melanoma ($p=0,462$).

• Lateralidad y crecimiento vertical

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de invasión en función de la lateralidad del melanoma ($p=0,460$).

• Lateralidad y presencia de metástasis

No se encontraron diferencias significativas en la presencia de metástasis en función de la lateralidad del melanoma.

• Lateralidad y espesor tumoral

Los MCC de hemicara izquierda presentaron un espesor tumoral medio de 1,5 mm frente a los 1,4 mm de los contralaterales, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,685$) (Tabla 39).

Localización	Frecuencia	Espesor tumoral (mm)	Desviación típica
Izquierda	132	1,5	2,4
Derecha	116	1,4	2,5
Total	248	1,5	2,5

Tabla 39. Espesor tumoral (cuantitativo) y lateralidad.

• Lateralidad y presencia de mitosis

Los MCC de hemicara izquierda presentaron al menos una mitosis por mm² en un mayor porcentaje de casos (70,8% respecto a 56,7%), aunque esta diferencia no llegó a alcanzar significación estadística.

• Lateralidad y número de mitosis

Los MCC de hemicara izquierda se asociaron en mayor medida a un elevado número de mitosis (27,8%) respecto a los contralaterales (13,4%) ($p=0,038$) (Tabla 40). Sin embargo,

los casos con un número intermedio de mitosis se repartieron de forma equitativa entre las dos localizaciones.

Mitosis	Localización		Total
	Izquierda	Derecha	
0	21 (29,2%)	29 (43,3%)	50 (36%)
1-5	31 (43,1%)	29 (43,3%)	60 (43,2%)
≥6	20 (27,8%)	9 (13,4%)	29 (20,9%)
Total	72	67	139

Tabla 40. Lateralidad y número de mitosis.

• Tipo histológico y espesor tumoral

Hubo marcadas diferencias entre los distintos tipos histológicos en función del espesor tumoral.

El espesor tumoral medio de los melanomas nodulares (5,2 mm) fue significativamente mayor al espesor medio de melanomas tipo extensión superficial (1,3 mm) y al melanoma lentigo maligno (0,7 mm) ($p<0,001$).

• Tipo histológico y ulceración

Se hallaron asociaciones significativas entre el tipo histológico y la presencia de ulceración histológica.

- Los melanomas nodulares presentaron un mayor porcentaje de melanomas ulcerados (74,4%) frente a los melanomas de extensión superficial (18,9%, $p<0,001$) y a los melanomas lentigo maligno (8,7%, $p<0,001$) (Tabla 41).

- A su vez, los melanomas de extensión superficial presentaron un mayor porcentaje de casos con ulceración histológica (18,9%) frente a los melanomas lentigo maligno (8,7%) ($p=0,04$).

Ulceración	Tipo histológico			Total
	Nodular	Extensión superficial	Lentigo maligno	
No	10 (25,6%)	43 (81,1%)	157 (91,3%)	210 (79,5%)
Sí	29 (74,4%)	10 (18,9%)	15 (8,7%)	54 (20,5%)
Total	39	53	172	264

Tabla 41. Tipo histológico y presencia de ulceración.

· Tipo histológico y estadio clínico-histológico

Se encontraron múltiples diferencias significativas entre los tipos histológicos en función del estadio clínico histológico.

- Los melanomas tipo lentigo maligno presentaron un mayor porcentaje de melanomas in situ (52,3%) respecto a los melanomas de extensión superficial (20,8%) y nodular (0%) ($p<0,001$) (Tabla 42).
- Los melanomas lentigo maligno (37,2%) y de extensión superficial (54,7%) presentaron un mayor número de casos de melanoma estadio I respecto a los melanomas nodulares (5,1%) ($p<0,001$). A su vez, los melanomas de extensión superficial se asociaron significativamente en mayor proporción al estadio I respecto a los melanomas lentigo maligno ($p=0,024$).
- Los melanomas nodulares se asociaron significativamente en mayor medida al estadio II (89,7%) respecto a los melanomas tipo extensión superficial (18,9%) y lentigo maligno (10,5%) ($p<0,001$).

- Aunque no llegó a alcanzar significación estadística, no hubo ningún caso de melanoma lentigo maligno en los estadios III y IV.

Estadio TNM	Tipo histológico			Total
	Nodular	Extensión superficial	Lentigo maligno	
0 (in situ)	0 (0%)	11 (20,8%)	90 (52,3%)	101 (38,3%)
I	2 (5,1%)	29 (54,7%)	64 (37,2%)	95 (36%)
II	35 (89,7%)	10 (18,9%)	18 (10,5%)	63 (23,9%)
III	0 (0%)	3 (5,7%)	0(0%)	3(1,1%)
IV	2 (5,1%)	0 (0%)	0(0%)	2 (0,8%)
Total	39	53	172	264

Tabla 42. Tipo histológico y estadio clínico-histológico TNM.

• Tipo histológico y presencia de mitosis

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre tipo histológico y presencia de mitosis.

- Todos los melanomas nodulares (100%) presentaron mitosis.
- Los melanomas lentigo maligno se asociaron a la ausencia de mitosis (58,9%) de forma significativa, frente al 30,6% de los melanomas de extensión superficial ($p=0,005$).
- Del mismo modo, los melanomas de extensión superficial se asociaron significativamente a presencia de mitosis respecto a los melanomas lentigo maligno.

• Tipo histológico y número de mitosis

Al realizar el análisis por subgrupos de número de mitosis, se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

- Ya se ha descrito cómo el tipo lentigo maligno se asocia a la ausencia de mitosis (Tabla 43).
- Entre los melanomas de extensión superficial hubo un mayor porcentaje de casos con 1-5 mitosis (58,3%) respecto a los melanomas lentigo maligno (31,5%) ($p=0,022$).
- Los melanomas nodulares se asociaron significativamente con un elevado número de mitosis (≥ 6) (52,9%) respecto a los melanomas de extensión superficial (11,1%) y lentigo maligno (9,6%) ($p<0,001$).
-

Mitosis	Tipo histológico			Total
	Nodular	Extensión superficial	Lentigo maligno	
0	0 (0%)	11 (30,6%)	43 (58,9%)	54 (37,8%)
1-5	16 (47,1%)	21 (58,3%)	23 (31,5%)	60 (42%)
≥ 6	18 (52,9%)	4 (11,1%)	7 (9,6%)	29 (20,3%)
Total	34	36	73	143

Tabla 43. Tipo histológico y número de mitosis.

• Tipo histológico y crecimiento vertical

Se encontraron diferencias significativas entre tipo histológico y presencia de crecimiento vertical.

- La totalidad de los melanomas nodulares fueron invasivos.
- Los melanomas de extensión superficial fueron invasivos en mayor medida (79,2%) frente a los melanomas lentigo maligno (47,7%) ($p<0,001$).

• **Ulceración y espesor tumoral**

Los melanomas ulcerados presentaron un espesor tumoral medio de 4,9 mm frente a los 0,6 mm de los melanomas sin ulceración histológica de nuestra muestra ($p < 0,001$).

Se encontraron diferencias significativas a su vez en la presencia de ulceración en función de los estadios T de espesor tumoral.

- Entre los melanomas no ulcerados hubo un elevado porcentaje de melanomas T1 (34,4%) respecto a los melanomas ulcerados (8,1%)
- Los melanomas ulcerados se asociaron tanto al espesor T3 (33,9%) como al T4 (43,5%) ($p < 0,001$).

Por lo tanto, la proporción de melanomas ulcerados aumenta a medida que lo hace el espesor tumoral.

• **Ulceración y presencia de mitosis**

Se encontró una asociación significativa entre la presencia de ulceración histológica y la presencia de mitosis. El 92,6% de los melanomas ulcerados presentaban mitosis frente al 48% de los melanomas no ulcerados ($p < 0,001$).

• **Ulceración y número de mitosis**

Estas diferencias también aparecieron al comparar la presencia de ulceración en función de los distintos subgrupos de número de mitosis.

- Los melanomas no ulcerados presentaron un porcentaje mayor de ausencia de mitosis (52%) frente a los melanomas ulcerados (7,4%) ($p < 0,001$) (Tabla 44).
- Los melanomas ulcerados presentaron un porcentaje significativamente mayor (53,7%) de casos con ≥ 6 mitosis respecto a los melanomas no ulcerados (5%) ($p < 0,001$).

Mitosis	Ulceración		Total
	No	Sí	
0	52 (52%)	4 (7,4%)	56 (36,4%)
1-5	43 (43%)	21 (38,9%)	64 (41,6%)
≥ 6	5 (5%)	29 (53,7%)	34 (22,1%)
Total	100	54	154

Tabla 44. Presencia de ulceración y número de mitosis.

• Presencia de mitosis y espesor tumoral

Los MCC con al menos 1 mitosis/mm² presentaron un espesor tumoral medio significativamente mayor (3,5 mm) respecto a los MCC sin mitosis (0,6 mm) ($p < 0,001$) (Tabla 45).

Mitosis	Frecuencia	Espesor tumoral (mm)	Desviación típica
No	56	0,6	0,1
Sí	98	3,5	0,4
Total	154	2,5	0,3

Tabla 45. Espesor tumoral (cuantitativa) y presencia de mitosis.

· Número de mitosis y espesor tumoral

En nuestro estudio encontramos cómo el espesor tumoral medio es progresivamente mayor conforme aumenta el número de mitosis/mm² ($p < 0,001$) (Tabla 46).

Mitosis	Frecuencia	Espesor tumoral (mm)	Desviación típica
0	56	0,6	0,1
1-5	64	2,3	0,3
≥ 6	34	5,9	0,7
Total	154	2,5	0,3

Tabla 46. Espesor tumoral (cuantitativo) y número de mitosis.

· Desarrollo de metástasis y tipo histológico

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo histológico de melanoma y la presencia de metástasis.

- El melanoma nodular se asoció significativamente a la presencia de metástasis, representando el 45% del total de casos con metástasis ($p < 0,001$).
- El melanoma de extensión superficial también se asoció al desarrollo de metástasis (35% del total de pacientes con metástasis) ($p = 0,011$).
- Por el contrario, el melanoma lentigo maligno se asoció a la ausencia de metástasis ($p < 0,001$) y representó el 73,2% de los casos sin metástasis.

• Desarrollo de metástasis y espesor tumoral

Existe una asociación significativa entre el espesor tumoral y la presencia de metástasis ($p < 0,001$). Los melanomas que desarrollan metástasis tienen un espesor medio de 4,7 mm frente a los 0,9 mm de los melanomas sin metástasis.

Al realizar el análisis de la presencia de metástasis en función del estadio T, también se encontraron diferencias significativas.

Entre los pacientes sin metástasis, hubo un elevado porcentaje tanto de pacientes con melanoma in situ (44,1%) como de pacientes con melanoma T1 (33,6%) ($p < 0,001$) (Tabla 47). Por otro lado, los casos de pacientes con metástasis se asociaron significativamente a los melanomas T3 y T4 ($p < 0,001$). Estos subgrupos de melanoma representaron, respectivamente, el 41,2% y 37,3% del total de casos con metástasis.

Espesor tumoral	Metástasis		Total
	No	Sí	
T0 (in situ)	101 (44,1%)	0 (0%)	101 (36,1%)
T1	77 (33,6%)	3 (5,9%)	80 (28,6%)
T2	19(8,3%)	8 (15,7%)	27 (9,6%)
T3	20 (8,7%)	21 (41,2%)	41 (14,6%)
T4	12 (5,2%)	19 (37,3%)	31 (11%)
Total	229	51	264

Tabla 47. Presencia de metástasis y espesor tumoral (estadios T).

• Desarrollo de metástasis y ulceración

Se halló una asociación significativa entre la ulceración histológica y el desarrollo de metástasis ($p < 0,001$). El 52,9% de los melanomas con metástasis presentaron ulceración

histológica, mientras que únicamente el 15,3% de los melanomas sin metástasis presentaron ulceración.

• Desarrollo de metástasis y presencia de mitosis

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el desarrollo de metástasis y la presencia de mitosis ($p < 0,001$). Los pacientes que desarrollaron metástasis presentaban mitosis en el 87,2% de los casos, mientras que los que no desarrollaron metástasis sólo presentaron mitosis en el 53,3% de los casos.

• Desarrollo de metástasis y número de mitosis

Al realizar el análisis de desarrollo de metástasis en función de los subgrupos del número de mitosis, también se encontraron diferencias significativas.

- Los melanomas sin metástasis fueron significativamente más frecuentes en el subgrupo con 0 mitosis ($p < 0,001$). El 46,7% de melanomas sin metástasis estaban incluidos en este subgrupo de 0 mitosis, frente a únicamente el 12,8% de casos con metástasis (Tabla 48).
- Los melanomas con metástasis se asociaron significativamente al subgrupo de melanomas con mitosis ≥ 6 ($p < 0,001$). En este subgrupo con elevado número de mitosis nos encontramos con un 44,7% de melanomas con metástasis frente a únicamente un 12,1% de melanomas sin metástasis.

Mitosis	Metástasis		Total
	No	Sí	
0	50 (46,7%)	6 (12,8%)	56 (36,4%)
1-5	44 (41,1%)	20 (42,6%)	64 (41,6%)
≥6	13 (12,1%)	21 (44,7%)	34 (22,1%)
Total	107	47	154

Tabla 48. Presencia de metástasis y número de mitosis.

• Estado vital y año de diagnóstico

En el período 1995-2001 hubo un 19% de muertes como consecuencia del melanoma, porcentaje significativamente superior al 2,4% del período 2009-2015 (2,4%) ($p=0,005$) (Tabla 49). En el período 2002-2008 hubo un porcentaje intermedio (8,9%) de muertes por melanoma, aunque no llegó a presentar significación estadística respecto al resto de períodos.

Por otro lado, la probabilidad de seguir vivo fue significativamente mayor (91,6%) en el período 2009-2015 respecto al resto de intervalos ($p<0,001$), así como la probabilidad de seguir vivo en el período 2002-2008 (73,3%) frente al período 1995-2001 (48,8%) ($p=0,001$).

Estado vital	Año de diagnóstico (intervalos)			Total
	1995-2001	2002-2008	2009-2015	
Vivo	41 (48,8%)	74 (73,3%)	87 (91,6%)	202 (72,1%)
Muerte por melanoma	16 (19%)	9 (8,9%)	4 (2,4%)	29 (10,4%)
Muerte por otra causa	27 (32,1%)	18 (17,8%)	4 (4,2%)	49 (17,5%)
Total	84	101	95	280

Tabla 49. Año de diagnóstico (Intervalos) y estado vital.

• Estado vital y edad

El porcentaje de muertes por melanoma fue significativamente mayor en el grupo de pacientes ≤ 60 años (29,2%) frente a los otros grupos de edad: 61-74 años (7,6%) ($p=0,001$) y ≥ 75 años (5,5%) ($p<0,001$).

Por lo tanto, el grupo con mayor mortalidad asociada en nuestra muestra fue el de pacientes ≤ 60 años (Tabla 50).

Estado vital	Edad (intervalos)			Total
	≤ 60 años	61-74 años	≥ 75 años	
Vivo	31 (64,6%)	81 (77,1%)	90 (70,9%)	202 (72,1%)
Muerte por melanoma	14 (29,2%)	8 (7,6%)	7 (5,5%)	29 (10,4%)
Muerte por otra causa	3 (6,3%)	16 (15,2%)	30 (23,6%)	49 (17,5%)
Total	84	101	95	280

Tabla 50. Edad (intervalos) y estado vital.

La edad media de los pacientes fallecidos por melanoma fue de 59,86 años frente a los 71,61 años de aquellos pacientes que siguieron vivos ($p<0,001$) o los 76,94 años de edad media de los pacientes que fallecieron por otra causa ($p=0,043$).

• Estado vital y sexo

Se encontraron diferencias significativas entre sexos en función de la causa de muerte.

Entre los hombres, hubo un 15,5% de muertes por melanoma frente al 6% en mujeres, diferencia que alcanzó significación estadística ($p=0,009$).

Por el contrario, el porcentaje de mujeres que permanecieron vivas durante el período de seguimiento fue significativamente mayor (78,1%) respecto a los hombres (65,1%) ($p=0,015$).

• Estado vital y localización principal

Los melanomas de cuero cabelludo presentaron un mayor porcentaje de muertes por melanoma (27%) respecto a los melanomas de cara (6,4%) ($p=0,001$).

El resto de localizaciones, aunque no llegaron a presentar diferencias estadísticamente significativas, presentaron un porcentaje de muertes por melanoma superiores a los encontrados en cara. Un 17,6% de los melanomas de oreja y un 13,6% de los melanomas de cuello condujeron a la muerte de esos pacientes.

• Estado vital y localización central/periférica

Los melanomas periféricos presentaron un 19,8% de muertes por melanoma frente al 4,1% de muertes por melanoma en el grupo de melanomas centrales (Tabla 51). Las muertes por melanoma en los melanomas periféricos superan por lo tanto de forma significativa a las registradas en melanomas centrales ($p<0,001$).

Estado vital	Localización		Total
	Periférica	Central	
Vivo	67 (60,4%)	135 (79,9 %)	202 (72,1%)
Muerte por melanoma	22 (19,8%)	7 (4,1%)	29(10,4%)
Muerte por otra causa	22 (19,8%)	27 (16%)	49 (17,5%)
Total	111	169	280

Tabla 51. Localización (central/periférica) y estado vital.

• Estado vital y lateralidad

Los pacientes con MCC de hemicara derecha permanecieron vivos al final del estudio en mayor proporción respecto a los pacientes con MCC en hemicara izquierda ($p=0,048$) (Tabla 52). Las muertes por melanoma en hemicara izquierda fueron más numerosas (11,4%) respecto a hemicara derecha (6,9%), aunque estas cifras no llegaron a alcanzar una diferencia significativamente estadística ($p=0,149$).

Estado vital	Localización		Total
	Izquierda	Derecha	
Vivo	90 (68,2%)	92 (79,3 %)	182 (73,4%)
Muerte por melanoma	15 (11,4%)	8 (6,9%)	23 (9,3%)
Muerte por otra causa	27 (20,5%)	16 (13,8%)	43 (17,3%)
Total	132	116	248

Tabla 52. Lateralidad y estado vital.

• Estado vital y metástasis

Como es lógico, la presencia de metástasis se asoció a una mayor mortalidad por melanoma. El 56,9% de los pacientes con metástasis murió por melanoma, frente al 0% de los pacientes sin metástasis.

• Estado vital y estadio clínico-histológico

La mortalidad por melanoma aumenta conforme lo hace el estadio clínico histológico.

- Hubo un mayor porcentaje de muertes por melanoma en los estadios II (31,1%) y III (33,3%) frente al estadio I (2,1%) ($p<0,001$).

- No hubo muertes en el estadio I.
- El 100% de los pacientes en estadio IV fallecieron a causa del melanoma.

· Estado vital y tipo histológico

La proporción de muertes por melanoma varía de forma significativa en función del tipo histológico.

- Los melanomas nodulares presentaron un 35.9% de muertes por melanoma, cifra significativamente superior al resto de tipos histológicos. Como muestra de ello, únicamente el 15,1% de los melanomas de extensión superficial se asociaron a muerte por melanoma ($p=0,021$) (Tabla 53).
- A su vez, los melanomas de extensión superficial presentaron mayor porcentaje de muertes por melanoma (15,1%) frente a los melanomas lentigo maligno (1,2%) ($p<0,001$).

Estado vital	Tipo histológico			Total
	Nodular	Extensión superficial	Lentigo maligno	
Vivo	12 (30,8%)	36 (67,9%)	147 (85,5%)	195 (73,9%)
Muerte por melanoma	14 (35,9%)	8 (15,1%)	2 (1,2%)	24 (9,1%)
Muerte por otra causa	13 (33,3%)	196 (17%)	23 (13,4%)	45 (17%)
Total	39	53	172	264

Tabla 53. Tipo histológico y estado vital.

• Estado vital y ulceración

La presencia de ulceración se asoció significativamente a mortalidad por melanoma. El 30,6% de los pacientes con melanomas ulcerados fallecieron a causa del melanoma, frente a tan sólo el 4,6% de los pacientes con melanoma no ulcerado.

• Estado vital y espesor tumoral

La proporción de muertes por melanoma es directamente proporcional al espesor tumoral.

- Los melanomas de espesor T4 asociaron mayor mortalidad (45,2%) respecto a los melanomas T2 y T3 (14,8% y 24,4%, respectivamente) ($p<0,001$ y $p=0,019$) (Tabla 54).
- Los melanomas de espesor T2 y T3 también asociaron mayor mortalidad respecto a los melanomas de espesor T1, que sólo asociaron un 1,3% de mortalidad por melanoma.

Estado vital	Espesor tumoral					Total
	T0 (in situ)	T1	T2	T3	T4	
Vivo	96 (95%)	65 (81,3%)	16 (59,3%)	22 (53,7%)	3 (9,7%)	202 (72,1%)
Muerte por melanoma	0 (0%)	1 (1,3%)	4 (14,8%)	10 (24,4%)	14 (45,2%)	29 (10,4%)
Muerte por otra causa	5 (5%)	14 (17,5%)	7 (25,9%)	9 (22%)	14 (45,2%)	49 (17,5%)
Total	101	80	27	41	31	280

Tabla 54. Espesor tumoral (Estadios T) y estado vital.

El espesor tumoral medio de los melanomas que causaron la muerte del paciente fue de 5,5 mm frente a los 0,7 mm de los pacientes que permanecieron vivos ($p<0,001$) y los 2,9 mm de los pacientes que fallecieron por otra causa ($p<0,001$) (Tabla 55).

Estado vital	Frecuencia	Espesor tumoral (mm)	Desviación típica
Vivo	202	0,7	1,2
Muerte por melanoma	29	5,5	4,7
Muerte por otra causa	49	2,9	3,21
Total	280	1,6	2,8

Tabla 55. Espesor tumoral (cuantitativo) y estado vital.

• Estado vital y presencia de mitosis

La presencia de mitosis se asoció significativamente a la mortalidad por melanoma. El 26,5% de los MCC con mitosis falleció a causa del melanoma, frente a tan solo el 1,8% de los MCC sin mitosis ($p<0,001$) (Tabla 56).

Estado vital	Presencia de mitosis		Total
	No	Sí	
Vivo	46 (82,1%)	47 (48 %)	93 (60,4%)
Muerte por melanoma	1 (1,8%)	26 (26,5%)	27 (17,5%)
Muerte por otra causa	9 (16,1%)	25 (25,5%)	34 (22,1%)
Total	56	98	154

Tabla 56. Presencia de mitosis y estado vital.

• Estado vital y número de mitosis

Conforme aumenta el número de mitosis, mayor es la probabilidad de muerte por melanoma ($p < 0,001$). De este modo, los melanomas con una mayor mortalidad (47,1%) fueron los que presentaban ≥ 6 mitosis/mm², seguidos por los melanomas con un número intermedio de mitosis (15,6%) (Tabla 57).

Estado vital	Mitosis			Total
	0	1-5	≥ 6	
Vivo	46 (82,1%)	43 (67,2%)	44 (11,8%)	195 (73,9%)
Muerte por melanoma	1 (1,8%)	10 (15,6%)	16 (47,1%)	24 (9,1%)
Muerte por otra causa	9 (16,1%)	11 (17,2%)	14 (41,2%)	45 (17%)
Total	56	64	34	154

Tabla 57. Número de mitosis (intervalos) y estado vital.

5.3. Análisis de supervivencia cáncer específica (SCE) y tiempo libre de enfermedad (TLE). Análisis bivalente

La SCE a 10 años fue del 78,5% en nuestro estudio.

Supervivencia cáncer específica	5 años	10 años
	86,1%	78,5%

Tabla 58. SCE a 5 y 10 años

5.3.1. SCE según edad al diagnóstico

Se apreciaron diferencias significativas en la SCE entre los distintos intervalos de edad ($p=0,006$). Las muertes por melanoma en el grupo de pacientes ≥ 75 años afectaron únicamente al 5,5% de ese subgrupo de pacientes, presentando una supervivencia a los 5 años del 91,3% y a los 10 años del 85,6%.

La supervivencia en el grupo de edad 61-74 años fue similar a la del grupo de edad más avanzada (SCE a 5 años 87,5%, SCE a 10 años 84,5%).

Las diferencias más acusadas las encontramos en el subgrupo de pacientes más jóvenes (≤ 60 años), donde un 29,2% de los pacientes fallecieron a causa del melanoma y con una probabilidad de supervivencia a los 5 años (75,2%) y a los 10 años (57,4%) significativamente menor al resto de subgrupos (Tabla 59). Este grupo de pacientes de ≤ 60 años presenta una probabilidad 3,58 veces mayor de muerte por melanoma respecto al grupo de mejor pronóstico (≥ 75 años) ($p=0,006$) (Tabla 60).

Edad (intervalos)	Muertes por melanoma	5 años	10 años
≤60 años	14 (29,2%)	75,2% ±14,3%	57,4% ±19%
61-74 años	8 (7,6%)	87,5% ±8,8%	84,5%±10,2%
≥75 años	7 (5,5%)	91,3% ±7,5%	85,6% ±10,4%
	29/280 (10,4%)		

Tabla 59. SCE a 5 y 10 años según edad de diagnóstico.

Edad (intervalos)	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
≥75 años				
≤60 años	3,58	0,006	1,44	8,88
61-74 años	1,09	0,869	0,39	3,01

Tabla 60. Probabilidad de muerte (HR) en función de edad (intervalos).

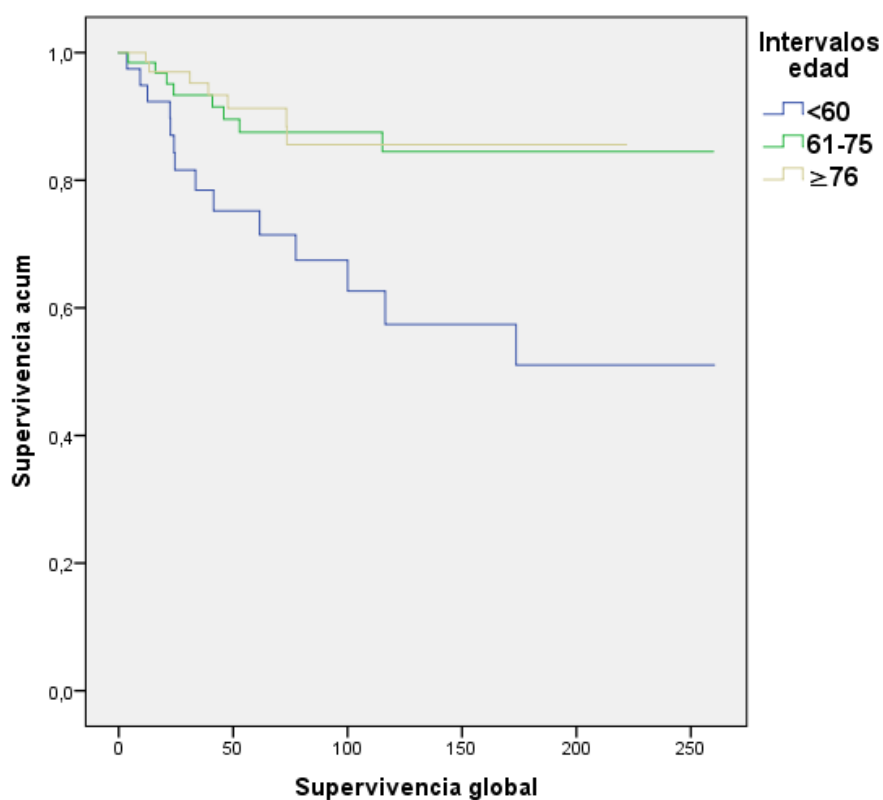


Figura 6. SCE en función de edad (intervalos).

5.3.2. SCE según sexo

El 6% de las mujeres de la muestra fallecieron por melanoma, frente al 15,5% del total de hombres. Se encontraron diferencias significativas en la supervivencia en mujeres (SCE a 5 años de 96,5% y a 10 años de 86,5%) respecto a los hombres (SCE a 5 años 74,4% y a 10 años de 69,6%) ($p=0,005$) (Tabla 61).

El análisis bivariante reveló que los hombres tiene un pronóstico 2,94 veces peor respecto a las mujeres ($p=0,007$).

Sexo	Muertes por melanoma	5 años	10 años
Mujer	9 (6%)	96,5% ±3,9%	86,5% ±9,2%
Hombre	20 (15,5%)	74,4% ±10,4%	69,6% ±11,7%
	29/280 (10,4%)		

Tabla 61. SCE a 5 y 10 años según sexo.

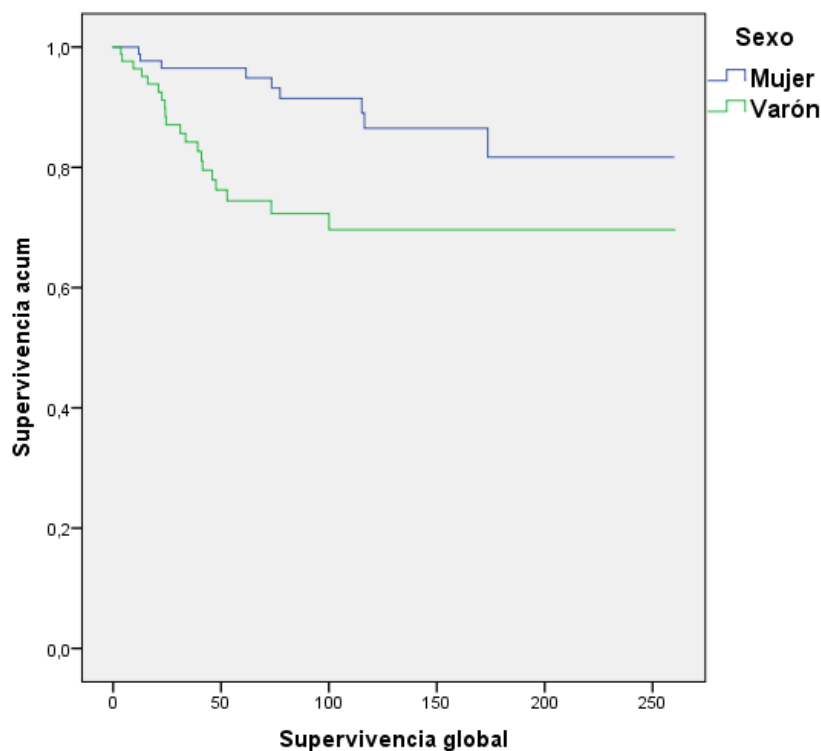


Figura 7. SCE en función del sexo.

5.3.3. SCE según localización

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en función de la localización del tumor primario. La mortalidad por melanoma en los pacientes con melanoma en cara alcanzó únicamente al 6,4% de esos pacientes, frente al 27% de los pacientes con melanoma de cuero cabelludo (Tabla 62). La SCE a 5 años de los pacientes con melanoma en cara fue de 91,8% y a los 10 años de 83,7%, muy superiores al 70,8% (SCE 5 años) y 57,2% (SCE 10 años) en cuero cabelludo ($p=0,004$).

Tomando como referencia a los pacientes con melanoma en cara como subgrupo de mejor pronóstico, los pacientes con melanoma localizado en cuero cabelludo tienen un riesgo de morir 3,94 veces mayor ($p=0,001$) (Tabla 63).

Los melanomas localizados en el resto de localizaciones presentaron una mortalidad intermedia, siendo del 17,6% en melanomas de oreja y del 13,6% en cuello. La SCE a 5 años en estos subgrupos fue del 71,4% (oreja) y del 86,2% (cuello). Aunque el pronóstico de estos pacientes es peor respecto a los melanomas faciales, no se llegaron a alcanzar resultados estadísticamente significativos en el análisis bivariente.

Localización	Muertes por melanoma	5 años	10 años
Cuero cabelludo	10 (27%)	70,8% ±17,2%	57,2% ±22,3%
Cara	13 (6,4%)	91,8% ±5,5%	83,7% ±8,4%
Oreja	3 (17,6%)	71,4% ±28,2%	
Cuello	3 (13,6%)	86,2% ±17,8%	
	29/280 (10,4%)		

Tabla 62. SCE a 5 y 10 años según localización.

Localización	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
Cara				
Cuero cabelludo	3,94	0,001	1,71	9,05
Oreja	2,48	0,157	0,71	8,74
Cuello	1,55	0,496	0,44	5,44

Tabla 63. Probabilidad de muerte (HR) en función de localización.

SCE según localización (central/periférica)

La mortalidad por melanoma en melanomas de localización central fue del 4,1%, mientras que los melanomas periféricos presentaron una mortalidad del 19,8% (Tabla 64). Hubo diferencias estadísticamente significativas en la SCE: el 94,5% de los pacientes con melanoma central seguían vivos a los 5 años, frente al 77,2% de los pacientes con melanoma periférico. Del mismo modo, la SCE a 10 años fue del 88,3% en melanomas centrales frente al 67,8% de los melanomas periféricos ($p<0,001$).

La localización del melanoma a nivel periférico supone un riesgo 4,13 veces mayor de morir por melanoma respecto a los melanomas centrales ($p=0,001$) (Tabla 65).

Localización	Muertes por melanoma	5 años	10 años
Central	7 (4,1%)	94,5% ±5,3%	88,3% ±8,4%
Periférica	22 (19,8%)	77,2% ±9,6%	67,8% ±12,3%
	29/280 (10,4%)		

Tabla 64. SCE a 5 y 10 años según localización (central / periférica).

Localización	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
Central				
Periférica	4,13	0,001	1,76	9,70

Tabla 65. Probabilidad de muerte (HR) en función de localización (central/periférica).

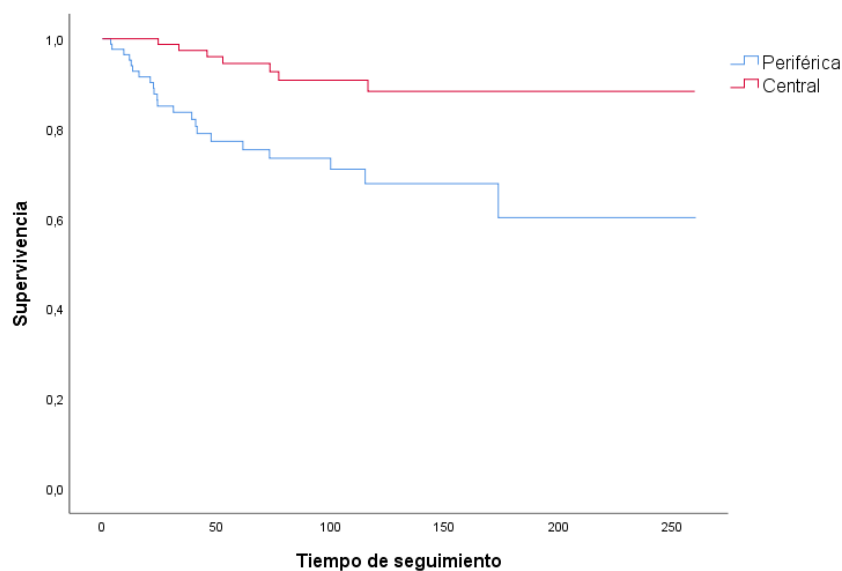


Figura 8. SCE en función de localización (central/periférica)

SCE según localización (lateralidad izquierda/derecha)

La supervivencia a los 10 años en melanomas de hemicara izquierda fue algo menor (74%) respecto a los MCC de hemicara derecha (88,1%), sin embargo esta diferencia no llegó a alcanzar significación estadística ($p=0,138$) (Tabla 66).

Localización	Muertes por melanoma	5 años	10 años
Izquierda	15 (11,4%)	85,4% ±8,4%	74% ±12%
Derecha	8 (6,9%)	93% ±5,9%	88,1% ±8,6%
	27/280 (9,6%)		

Tabla 66. SCE a 5 y 10 años según lateralidad.

5.3.4. SCE según año de diagnóstico

La mortalidad por melanoma ha ido descendiendo a lo largo de las últimas décadas, encontrando diferencias significativas en la supervivencia en función de los distintos períodos observados.

La SCE a 5 años ha ido aumentando progresivamente desde el 76,9% del intervalo 1995-2001, hasta el 89,5% del 2002-2008 y el 93% del 2009-2014. De forma similar, la SCE a 10 años ha variado desde el 72,1% del intervalo 1995-2001 hasta el 83,3% (2002-2008) y 78,7% (2009-2014) ($p=0,04$).

No obstante, el análisis bivalente no llegó a alcanzar significación estadística en cuanto a diferencias pronósticas entre los distintos períodos de tiempo estudiados.

5.3.5. SCE según estadio clínico-histológico TNM

La SCE disminuye de forma significativa conforme avanza el estadio TNM ($p<0,001$).

En el estadio I sólo encontramos un 2,1% de muertes por melanoma, la SCE a 5 años es del 98,8% y la SCE a 10 años es del 97,2%.

En el estadio II la cifra de mortalidad por melanoma asciende hasta el 31,1% de los pacientes, siendo la SCE a 5 años del 72,6% y la SCE a 10 años del 53,2%. Se registró la mediana de supervivencia para este subgrupo de pacientes en estadio II en 173,65 meses.

Por otro lado, en el estadio III la SCE a 5 años es del 53,3%. La mortalidad en el estadio IV fue del 100% y, dado el escaso número de pacientes registrados en este estadio, no se pudo registrar la probabilidad de supervivencia.

5.3.6. SCE según tipo histológico

Se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de los distintos tipos histológicos de melanoma (Figura 9).

La SCE a 5 años fue significativamente menor en los melanomas de extensión superficial (85,4%) y los melanomas nodulares (66%), frente a los melanomas lentigo maligno (98,7%) ($p<0,001$). A su vez, la SCE a 10 años en los distintos subgrupos fue la siguiente: 75,9% (extensión superficial), 43,2% (nodular) y 96,1% (lentigo maligno).

El análisis bivalente reveló cómo el melanoma de extensión superficial tiene un pronóstico 9,49 veces peor respecto al lentigo maligno ($p=0,005$) y el melanoma nodular llega a presentar un pronóstico 27,02 veces peor frente al lentigo maligno ($p<0,001$).

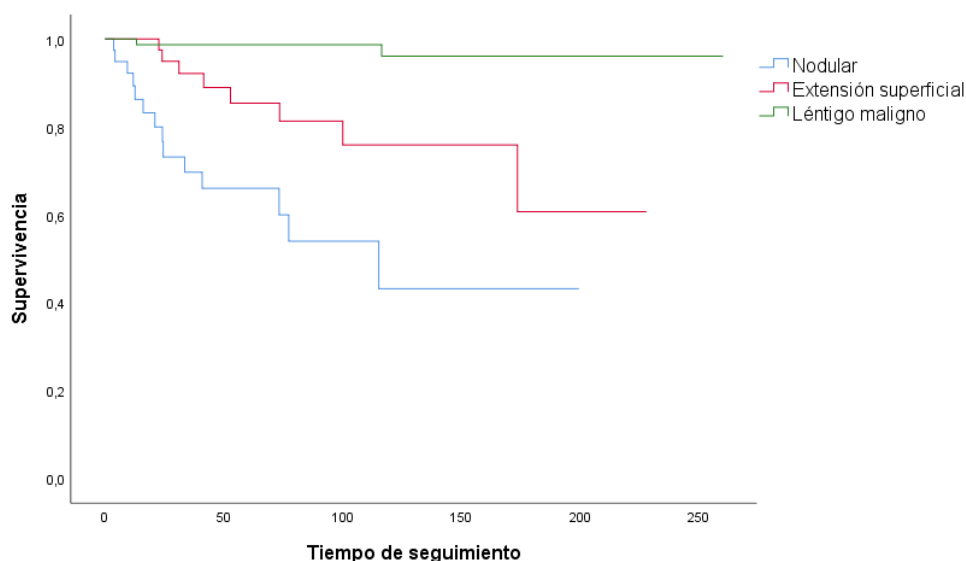


Figura 9. SCE en función del tipo histológico.

5.3.7. SCE según espesor tumoral

La presencia de un mayor espesor tumoral se asoció significativamente a una supervivencia progresivamente menor (Figura 10).

Únicamente el 1,3% de los pacientes con melanomas de espesor comprendido en el intervalo T1 fallecieron a causa del melanoma. En este estadio se observó una SCE a los 10 años del 98,6%.

Entre los melanomas con espesor tumoral T2, el porcentaje de muertes por melanoma ya ascendió hasta el 14,8%. La SCE a 5 años fue del 90,7% y a los 10 años del 80%.

En el intervalo T3, se observó una SCE a 5 años del 80,4% y a los 10 años del 70,7%.

En los melanomas de mayor espesor tumoral (intervalo T4), casi la mitad de los pacientes (45,2%) fallecieron a causa del melanoma. Estos pacientes presentaron una SCE a los 5 años del 48,7% y a los 10 años de tan sólo un 28,4%. La mediana de supervivencia en estos pacientes se alcanzó a los 45,88 meses de seguimiento.

El análisis bivariante demostró un peor pronóstico conforme aumenta el espesor tumoral (Tabla 67). Por ejemplo, los melanomas T2 tienen 12,96 veces peor pronóstico respecto a los melanomas T1 ($p=0,022$).

Espesor tumoral (intervalos T)	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
T1				
T2	12,96	0,022	1,45	116,06
T3	25,75	0,002	3,28	201,95
T4	83,55	<0,001	10,82	645,12

Tabla 67. Probabilidad de muerte (HR) en función de espesor tumoral (intervalos).

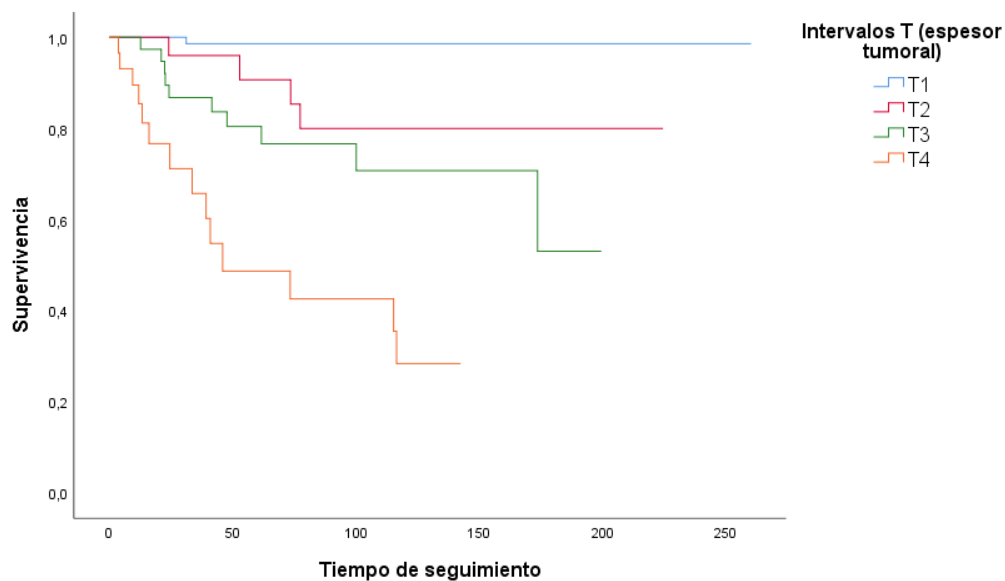


Figura 10. SCE en función de espesor tumoral (estadios T).

5.3.8. SCE según presencia de ulceración histológica

La presencia de ulceración histológica se mostró como un factor significativo en la disminución de la supervivencia.

La SCE en los melanomas no ulcerados fue del 94,9% a los 5 años y del 89,3% a los 10 años, mientras que los melanomas ulcerados presentaron una SCE del 67,7% a los 5 años y del 54,4% a los 10 años ($p < 0,001$).

La presencia de ulceración histológica se asocia a un aumento de 5,54 veces mayor probabilidad de muerte por melanoma ($p < 0,001$).

5.3.9. SCE según mitosis

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia de mitosis a nivel histológico. Mientras que sólo hubo un caso de muerte por melanoma entre los pacientes con ausencia de mitosis a nivel histológico, nos encontramos sin

embargo con un 26,5% de muertes por melanoma en el subgrupo de melanomas con presencia de al menos una mitosis (Tabla 68).

Mientras que la supervivencia de los melanomas sin mitosis fue del 100% a los 10 años (del 93,8% si calculamos la supervivencia a 20 años, para así tener en cuenta el único caso de muerte registrado), la supervivencia a 10 años del grupo con presencia de mitosis fue del 61,2% ($p < 0,001$).

Mitosis	Muertes por melanoma	5 años	10 años
No	1 (1,8%)	100%	100%
Sí	26 (26,5%)	76,8% ±9,2%	61,2% ±13,1%
	27/154 (17,5%)		

Tabla 68. SCE a 5 y 10 años según presencia de mitosis.

La presencia de mitosis se asoció con una mortalidad 22 veces mayor respecto a los melanomas sin mitosis en el análisis bivalente.

Mitosis	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
No				
Sí	22,18	0,002	3	164,27

Tabla 69. Probabilidad de muerte (HR) en función de presencia de mitosis.

SCE según número de mitosis

Al realizar el análisis de supervivencia dividiendo a los pacientes en subgrupos en función del número de mitosis, también se encontraron diferencias significativas.

A mayor número de mitosis, mayor fue el número de muertes por melanoma. El 47,1% de los pacientes con melanomas con ≥ 6 mitosis por mm^2 fallecieron debido al

melanoma, mientras que los pacientes con melanomas con 1-5 mitosis por mm² lo hicieron tan sólo en el 15,6% de los casos (Tabla 70).

La supervivencia a 5 años en el subgrupo de pacientes con 1-5 mitosis fue del 89,1%, frente al 50,1% de los pacientes con ≥ 6 mitosis. Si nos fijamos en los datos de supervivencia a 10 años, el subgrupo de pacientes con 1-5 mitosis presentó una supervivencia del 75,5%, mientras que el subgrupo de pacientes con ≥ 6 mitosis presentó una supervivencia de tan sólo el 32,9% ($p < 0,001$).

Estas diferencias también se reflejan en el análisis bivariante, donde los melanomas con un elevado número de mitosis ($\geq 6/\text{mm}^2$) presentan un riesgo de muerte por melanoma más de 60 veces mayor respecto a los melanomas sin mitosis.

Mitosis (intervalos en n°/mm ²)	Muertes por melanoma	5 años	10 años	Mediana de supervivencia
0	1 (1,8%)	100%	100%	
1-5	10 (15,6%)	89,1% \pm 8,4%	75,5% \pm 14,5%	
≥ 6	16 (47,1%)	50,1% \pm 19,8%	32,9% \pm 20,6%	61,61 (28,14; 95,08)
	27/154 (17,5%)			

Tabla 70. SCE a 5 y 10 años según número de mitosis.

Mitosis	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
0				
1-5	11,82	0,019	1,50	93
≥ 6	63,10	<0,001	8,10	491,6

Tabla 71. Probabilidad de muerte (HR) en función de número de mitosis.

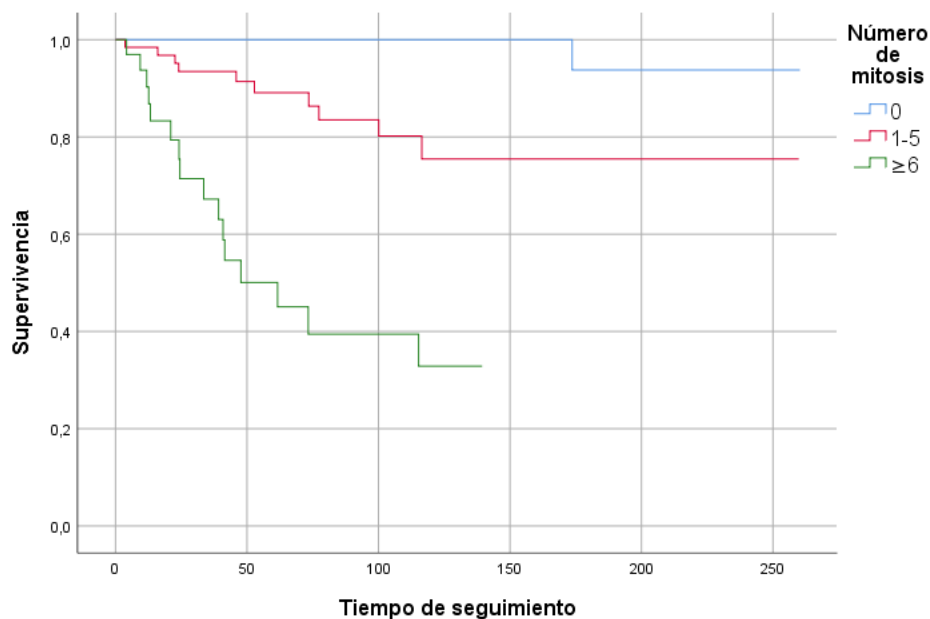


Figura 11. SCE en función del número de mitosis.

5.3.10. TLE según edad al diagnóstico

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el TLE en función de los intervalos de edad de los pacientes ($p=0,012$). El subgrupo que presentó un menor TLE fue el de los pacientes más jóvenes (≤ 60 años) donde el TLE a 5 años fue de 60,1% y a 10 años fue de 49,5%, que contrasta claramente con el resto de edades, como por ejemplo los pacientes de 61-74 años los cuales presentaron un TLE a 5 años del 82,4% y a 10 años de 77,6%.

Cabe destacar asimismo el elevado porcentaje de desarrollo de metástasis (39,6%) en este grupo de pacientes de ≤ 60 años, respecto al 13,3% de los pacientes de 61-74 años o el 14,2% de los pacientes de ≥ 75 años.

El subgrupo de pacientes de ≤ 60 años presentó una probabilidad de desarrollar metástasis más de 2 veces superior respecto a los pacientes de edad más avanzada (≥ 75 años).

Edad (intervalos)	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
≥75 años				
≤60 años	2,16	0,019	1,14	4,12
61-74 años	0,77	0,473	0,37	1,58

Tabla 72. Probabilidad de desarrollo de metástasis (HR) en función de edad (intervalos).

5.3.11. TLE según sexo

Los varones desarrollaron metástasis en el 24,8% de los casos, mientras que las mujeres lo hicieron tan sólo en el 12,6% de los casos. Los varones presentaron un TLE significativamente menor que el de las mujeres: 57,4% a los 10 años frente al 77,3% a 10 años que presentaron las mujeres ($p=0,002$).

El análisis bivariante reflejó que los varones tienen casi 2,5 veces más riesgo de presentar metástasis frente a las mujeres ($p=0,002$).

Sexo	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
Mujer				
Hombre	2,46	0,002	1,38	4,4

Tabla 73. Probabilidad de desarrollo de metástasis (HR) en función de sexo.

5.3.12. TLE según localización

Los melanomas de cuero cabelludo presentaron un elevado porcentaje de metástasis: 45,9%.

Se encontraron diferencias significativas en el TLE en función de la localización del MCC ($p<0,001$). Los melanomas de cuero cabelludo fueron los que presentaron un menor TLE: 46,7% a los 5 años y 40,8% a los 10 años. Esto contrasta con el TLE del 83% a 5 años 75,8% a los 10 años de los melanomas localizados en cara (Tabla 74).

Los melanomas de cuello presentaron un TLE a 5 años del 74,8% y a 10 años del 64,1%.

Los melanomas de oreja presentaron un TLE a 5 años del 61,9%. Si bien no alcanzaron un porcentaje de metástasis tan elevado como los melanomas de cuero cabelludo, tuvieron un porcentaje considerable de ellas: 27,3% y 29,4%, respectivamente.

Los melanomas de cuero cabelludo presentan un riesgo 3,76 veces mayor de desarrollar metástasis frente a los melanomas de cara.

Localización	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
Cara				
Cuero cabelludo	3,76	<0,001	1,98	7,14
Oreja	2,26	0,1	0,86	5,95
Cuello	1,84	0,183	0,75	4,52

Tabla 74. Probabilidad de desarrollo de metástasis (HR) en función de localización.

TLE según localización (central/periférica)

El TLE es significativamente menor en los melanomas periféricos respecto a los centrales: TLE a 5 años (61%) y TLE a 10 años (54,8%) frente a TLE a 5 años (86,8%) y a 10 años (79,8%) ($p < 0,001$) (Tabla 75).

Los melanomas periféricos presentan el triple de probabilidad de desarrollar metástasis ($p < 0,001$).

Localización	Desarrollo de metástasis	5 años	10 años
Central	15 (8,9%)	86,8% \pm 7,3%	79,8% \pm 9,4%
Periférica	36 (32,4%)	61% \pm 11%	54,8% \pm 12%

Tabla 75. TLE a 5 y 10 años según localización (central/periférica).

TLE según localización (lateralidad)

No se encontraron diferencias significativas en función de la lateralidad del melanoma. Los melanomas localizados en hemicara izquierda presentaron un TLE a los 10 años ligeramente inferior (68,1%) respecto a los melanomas de hemicara derecha (73,3%), pero sin llegar a alcanzar significación estadística ($p=0,719$).

5.3.13. TLE según año de diagnóstico

El TLE no mostró diferencias significativas en función de los distintos intervalos de tiempo estudiados. No obstante, sí que se puede apreciar una tendencia a un TLE cada vez mayor conforme nos acercamos al final del estudio: TLE a 10 años del 60,6% (1995-2001), TLE a 10 años del 69,7% (2002-2008) y, finalmente, un TLE a 10 años del 75,5% (2009-2014).

Esta tendencia, como es lógico, puede verse en el porcentaje de metástasis. Se encontró un llamativo descenso desde el 27,4% de metástasis en el período 1995-2001 hasta el 10,5% de metástasis en el último período 2009-2014.

No se encontraron diferencias significativas en el análisis bivalente en función de los intervalos de años del estudio.

5.3.14. TLE según estadio clínico histológico TNM

El TLE de los pacientes en estadio II fue significativamente menor al de los pacientes en estadio I: 95,5% (TLE a 5 años) del estadio I frente al 52,8% del estadio II ($p=0,041$) (tabla 76).

Los TLE de los estadios III y IV no son significativos, ya que el escaso número de pacientes en estos subgrupos presentó metástasis antes de que se cumplieran los períodos mínimos de seguimiento.

Estadio TNM	Desarrollo de metástasis	5 años	10 años
I	6 (6,2%)	95,5% \pm 4,3%	92,1% \pm 6,3%
II	37 (50%)	52,8% \pm 12,5%	40,7% \pm 13,5%
III	6 (100%)	0	-
IV	2 (100%)	0	

Tabla 76. TLE a 5 y 10 años según estadio TNM.

5.3.15. TLE según tipo histológico

Los melanomas nodulares presentaron un elevado porcentaje de metástasis (46,2%), seguidos por los melanomas de extensión superficial (26,4%). Estas cifras contrastan con el 4,7% de metástasis que presentaron los melanomas tipo lentigo maligno en nuestro estudio.

Esto se ve reflejado en el TLE en función del tipo histológico: los melanomas lentigo maligno presentaron un TLE a 10 años del 88,1%, cifra mucho mayor al TLE a 10 años del 66,8% de los melanomas de extensión superficial o el 37,5% de los melanomas nodulares ($p<0,001$).

Los melanomas nodulares presentan un riesgo siete veces mayor a los melanomas lentigo maligno de desarrollar metástasis, mientras que los melanomas de extensión superficial tienen un riesgo 3,71 veces mayor.

Tipo histológico	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
Lentigo maligno				
Nodular	7,71	<0,001	3,32	17,92
Extensión superficial	3,71	0,004	1,54	8,90

Tabla 77. Probabilidad de desarrollo de metástasis (HR) en función del tipo histológico.

5.3.16. TLE según espesor tumoral

La presencia de metástasis fue progresivamente mayor conforme aumenta el espesor tumoral: desde el 3,8% de metástasis en melanomas con espesor de estadio I o el 29,6% de los melanomas estadio II hasta el 51,2% de metástasis en melanomas estadio III o el 61,3% en melanomas estadio IV.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el TLE en función de estos intervalos de espesor tumoral ($p < 0,001$). EL TLE a 5 años varió significativamente desde el 95,9% del estadio I hasta el 52,9% del estadio III y el 29,5% del estadio IV.

El análisis bivariante también demostró cómo a mayor espesor tumoral, mayor es la probabilidad de desarrollar metástasis (Tabla 78).

Espesor tumoral (intervalos T)	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
T1				
T2	9,41	0,001	2,50	35,51
T3	18,18	<0,001	5,40	61,31
T4	38,11	<0,001	11,16	130,10

Tabla 78. Probabilidad de desarrollo de metástasis (HR) en función de espesor tumoral (intervalos).

5.3.17. TLE según presencia de ulceración histológica

La presencia de ulceración histológica se asoció en un 43,5% al desarrollo de metástasis, frente a únicamente el 11% de metástasis en pacientes con melanoma no ulcerado (Tabla 79).

El TLE en melanomas ulcerados fue significativamente menor: TLE a 5 años de 55,7% y TLE a 10 años de 45,7%, frente a TLE a 5 años de 83,3% y TLE a 10 años de 78% de los melanomas no ulcerados ($p < 0,001$).

Los melanomas ulcerados presentan un riesgo 3 veces mayor de metástasis frente a los no ulcerados (Tabla 80).

Ulceración	Desarrollo de metástasis	5 años	10 años
No	23 (11%)	83,3% \pm 7,1%	78% \pm 8,4%
Sí	27 (43,5%)	55,7% \pm 13,5%	45,7% \pm 15,2%

Tabla 79. TLE a 5 y 10 años según ulceración.

Ulceración	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
No				
Sí	3,10	<0,001	1,75	5,40

Tabla 80. Probabilidad de desarrollo de metástasis (HR) en función de ulceración.

5.3.18. TLE según presencia de mitosis

Tanto el análisis univariante como el bivariante reflejaron cómo la presencia de mitosis se asocia significativamente al desarrollo de metástasis ($p < 0,001$) (Tablas 81 y 82).

Mitosis	Desarrollo de metástasis	5 años	10 años
No	6 (10,7%)	92,6% ±7%	89,8% ±8,8%
Sí	41(41,8%)	62,2% ±10,2%	51,5% ±11,6%

Tabla 81. TLE a 5 y 10 años según presencia de mitosis.

Mitosis	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
No				
Sí	5,25	<0,001	2,22	12,42

Tabla 82. Probabilidad de desarrollo de metástasis (HR) en función de presencia de mitosis.

TLE según número de mitosis

Tanto el análisis univariante como bivariante reflejaron que conforme aumenta el número de mitosis, lo hace la probabilidad de desarrollar metástasis (Tabla 83). Así pues, los melanomas con un elevado número de mitosis (≥ 6) presentan un riesgo casi 11 veces mayor respecto a los melanomas sin mitosis.

Mitosis (intervalos en nº/mm²)	Desarrollo de metástasis	5 años	10 años
0	6 (10,7%)	92,6% ±7%	89,8% ±8,8%
1-5	20 (31,3%)	77,5% ±10,4%	65% ±13,3%
≥ 6	21 (61,8%)	28,7% ±17,4%	22,9%

Tabla 83. TLE a 5 y 10 años según número de mitosis.

Mitosis	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
0				
1-5	3,43	0,008	1,37	8,60
≥ 6	10,87	<0,001	4,33	27,30

Tabla 84. Probabilidad de desarrollo de metástasis (HR) en función de número de mitosis.

5.4. Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión de Cox de los factores que previamente habían destacado como relevantes en los análisis de supervivencia y de tiempo libre de enfermedad univariante y bivariante.

Análisis multivariante (SCE)	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
Mitosis ($\geq 6/\text{mm}^2$)	11,18	0,047	1,029	12,48
Sexo	3,56	0,015	1,28	9,88
Espesor tumoral (Breslow)	1,47	<0,001	1,21	1,76
Edad (≤ 60 años)	8,61	0,001	2,52	29,4
Ulceración	1,37	0,919	0,27	3,25
Tipo histológico	0,871	0,446	0,61	1,24
Localización (central/periférico)	2,01	0,229	0,65	6,30
Localización (localizaciones principales)		0,178		

Tabla 85. Análisis multivariante con factores relevantes para la SCE.

El sexo masculino, el espesor tumoral, la edad (≤ 60 años) y un número elevado de mitosis ($\geq 6/\text{mm}^2$) fueron los únicos factores de riesgo independientes asociados significativamente a la mortalidad por melanoma.

Por cada mm de espesor de MCC, aumenta en un 47% el riesgo de mortalidad por melanoma.

Por otro lado, un número elevado de mitosis ($\geq 6/\text{mm}^2$) asocia un riesgo 11,18 veces mayor de mortalidad por melanoma, seguido por el grupo de edad de ≤ 60 años (8,61 veces) y el sexo masculino (3,56 veces).

Análisis multivariante (TLE)	HR	Sig.	IC 95%	
			Inf	Sup
Mitosis (número)		0,207		
Sexo	2,42	0,016	1,18	4,96
Espesor tumoral (Breslow)	1,31	<0,001	1,18	1,45
Edad	0,977	0,016	0,96	0,99
Ulceración	1,04	0,933	0,47	2,29
Tipo histológico				
Localización (central/periférico)	1,08	0,86	0,43	2,70
Localización (localizaciones principales)		0,178		

Tabla 86. Análisis multivariante con factores relevantes para el TLE.

En el caso del desarrollo de metástasis, también aparecieron el sexo masculino, la edad y el espesor tumoral como únicos factores de riesgo independientes en nuestro trabajo.

6. DISCUSIÓN

6.1. Incidencia

En las últimas décadas se ha registrado un aumento constante la incidencia de melanoma a nivel global, predominantemente en poblaciones caucásicas de piel clara donde se han detectado aumentos del 4-6% en la incidencia anual⁵⁶.

Del mismo modo que existen diferencias étnicas en la incidencia de melanoma, también existen marcadas diferencias en función de la localización geográfica. Esto se debe a parámetros como la latitud, altitud, absorción atmosférica o tipo de nubes que condicionan una mayor o menor exposición la radiación UV. Los países en latitudes bajas como Nueva Zelanda o Australia – y con importante presencia de población caucásica- presentan la mayor incidencia de melanoma a nivel mundial. Por ejemplo, el récord de incidencia de melanoma cutáneo invasivo se da en Queensland (Australia) con 55,8 casos por 100000 habitantes entre hombres y 41,1 casos por 100000 habitantes entre mujeres⁵⁷. Datos fiables provenientes de múltiples registros nacionales de cáncer se reflejan en el programa SEER, que muestra una incidencia dentro de los Estados Unidos de 19,4 casos por 100000 habitantes entre hombres y 14,4 por 100000 habitantes entre mujeres⁵⁸. En Europa se diagnostican aproximadamente 60000 nuevos casos cada año. Dentro de Europa, los países mediterráneos presentan una incidencia de 3 a 6 veces menor respecto a los países norteeuropeos. Esto probablemente se deba a un mayor porcentaje de personas con fototipo medio-alto en esos países. Suiza, Noruega, Suecia y Dinamarca presentan las tasas de incidencia más altas registradas a nivel europeo⁵⁸. A diferencia de lo que ocurre en Australia y Estados Unidos, todos los países europeos describen una mayor tasa de incidencia en mujeres frente a varones.

Los registros de cáncer con los que contamos en España se realizan a nivel autonómico y en la actualidad no llegan a cubrir ni siquiera al 50% de la población española, por lo que pese a representar una valiosa información, no nos permite hacer una idea global del peso del melanoma a nivel nacional. Además, estos registros generales no suelen incluir datos clínico-histológicos de interés para el melanoma. Si nos fijamos en una CCAA en concreto, en Cataluña las tasas de incidencia ajustadas por edad han pasado de 4.78 casos por 100000 en hombres y 4.15 casos por 100000 en mujeres durante el período de 1985-1989 hasta los 7.97 casos por 100000 en hombres y 10.48 casos por 100000 mujeres durante el período 2000-2002. Esta tendencia se traduce en un crecimiento estimado anual del 3.52% en hombres y de un 6.46% en mujeres.

Por otro lado, contamos con una interesante herramienta como el Registro nacional de melanoma cutáneo que por ahora ha recogido datos desde 1997 hasta 2011, que permite hacernos una idea global sobre la situación del melanoma en España⁵⁹. No obstante, al no ser una neoplasia que se recoja en los centros públicos o privados de forma sistemática, no nos permite conocer tampoco la tasa de incidencia real en nuestra población.

Los datos referentes a la incidencia del MCC son más escasos. En nuestro estudio, la tasa de incidencia de MCC ha comprendido valores en el rango de 3,4 a 6 casos por 100000 habitantes/año. La tasa de incidencia promedio para el período 2000-2015 fue de 4,4 casos por 100000 habitantes/año. Golger et al, describen un aumento en la incidencia de MCC en población canadiense desde 2 casos por 100000 habitantes en 1996 a 2.7 casos por 100000 habitantes en el año 2001²¹. Komisarovas et al describen un aumento de la incidencia de MCC de 1.5 casos por 100000 habitantes en 2004 a 3.7 casos por

100000 habitantes en 2007. Lesage et al, por otra parte, describe una tasa de incidencia de 1,62 casos por 100000 habitantes/año en una población rural francesa. Por lo tanto, en nuestra población parece haber una mayor incidencia de MCC respecto a otras series publicadas.

Pruthi et al, en un estudio realizado en Canadá entre 1956 y 2005, encontraron un menor porcentaje relativo de MCC en la segunda mitad del estudio. Sin embargo, el subgrupo de pacientes varones mayores de 60 años, presentó un aumento exponencial de los MCC²⁷.

Avilés et al demostró un aumento en la incidencia de MCC en ambos sexos del período 1996-2000 al 2006-2010, siendo este aumento de mayor entidad entre los varones¹⁸. Otros estudios reflejan un aumento de la incidencia de MCC de hasta un 200% desde el año 1973⁶⁰.

Pese a no contar con las tasas de incidencia de todos los años del intervalo del trabajo, no parece haber un llamativo aumento de la incidencia del MCC ateniéndonos a los datos absolutos de casos.

6.2. Proporción sobre el total de melanomas cutáneos

El melanoma de cabeza y cuello representa entre el 12-29% del total de melanomas, porcentaje muy superior al 9% de superficie corporal que representa esta zona^{22,23,61,62}. Esto se traduce en una densidad de melanomas hasta cuatro veces mayor en esta zona respecto al resto de la superficie corporal. Se ha planteado que esto podría deberse bien a una mayor exposición a la radiación ultravioleta o bien a una mayor densidad de

melanocitos en la zona²⁴. El Registro nacional de melanoma cutáneo también refleja cómo el MCC (20,8%) supone un porcentaje importante del total de melanomas cutáneos⁵⁹. En ciertas series, algunas de ellas basadas en grandes registros poblacionales, la zona de cabeza y cuello representa la segunda localización en frecuencia tras el tronco y por delante de las extremidades inferiores^{61,63}. En nuestra serie, los MCC representaron el 22% del total de melanomas cutáneos diagnosticados a lo largo del estudio, lo que confirma esta sobrerrepresentación de melanomas en el territorio de cabeza y cuello.

6.3. Sexo

El melanoma no presenta un claro predominio de sexo y existen variaciones en función de la población estudiada. Históricamente se ha descrito un cierto predominio femenino en los pacientes diagnosticados de melanoma, aunque en las últimas décadas el porcentaje de ambos sexos a nivel mundial tiende a ser equiparable o incluso se describe una mayor incidencia entre hombres⁶⁴. Por ejemplo, trabajos recientes en Estados Unidos revelan una tasa de incidencia anual de 29,2/100000 habitantes entre hombres frente a 17,3/100000 habitantes entre mujeres⁶⁵. Sin embargo, en poblaciones europeas – caucásicas suele describirse un predominio femenino de forma constante. Los datos registrados a lo largo de 15 años en el Registro Nacional de melanoma cutáneo en España reflejan un 56,5% de mujeres⁵⁹. De forma similar, otros estudios realizados en España reflejan también un predominio femenino en sus series^{18,66}. Si se tiene en cuenta la edad, en adolescentes y adultos jóvenes suele encontrarse un mayor

porcentaje de mujeres, mientras que a partir de los 40 años se invierte la tendencia y hay un predominio masculino¹³.

Se ha descrito clásicamente un predominio masculino en el MCC⁶⁷⁻⁶⁹ y un estudio encontró que los pacientes con MCC son más frecuentemente hombres respecto a los melanomas de otras zonas⁶². No obstante en las tres últimas décadas buena parte de los trabajos reflejan un predominio femenino. En la Tabla 87 se refleja el porcentaje del sexo predominante de algunos de los estudios epidemiológicos más importantes.

En nuestra serie las mujeres superaron discretamente a los hombres, con un 53,9% de los casos.

También encontramos un predominio femenino en el estudio realizado por Arranz et al en la población de Madrid entre 1990 y 2004, con un 60% de los MCC diagnosticados en mujeres⁶⁶.

No hubo un cambio de tendencia significativo en la distribución de sexos a lo largo del estudio, siendo en todos los intervalos de tiempo superior el porcentaje de mujeres.

Estudio	Sexo predominante
Dabouz et al ²³	Femenino(55,6%) 2014, n= 1542
Lesage et al ²²	Femenino (55,7%) n=279
Ringborg et al ³¹	Femenino (54%) n=581
Golger et al ²¹	Masculino (61,5%) n= 2218 2009
Helsing et al ⁷⁰	Masculino (53,7%) n=1074 2016
Gillgren et al ²⁶	Femenino (54,6%) 1999, n=756

Tabla 87. Predominio de sexo entre los MCC descritos en distintas series publicadas.

En nuestra serie, el espesor tumoral medio en hombres fue mayor respecto a las mujeres. Esto se ha reflejado en numerosas series españolas e internacionales que asocian sexo masculino con un mayor espesor tumoral^{71,72}. En el trabajo basado en el Registro nacional de melanoma cutáneo, se reflejó cómo el espesor tumoral en hombres es significativamente mayor que las mujeres independientemente de la edad del paciente⁵⁹.

Este hallazgo no suele reflejarse sin embargo si nos ceñimos a los trabajos consultados sobre MCC, de hecho algunos autores no han encontrado diferencias en el espesor tumoral del MCC en función del sexo^{22,28}.

6.4. Edad

El melanoma suele aparecer en la edad media de la vida, la mayor parte de estudios refleja una edad media entre los 50 y los 60 años⁷³.

Los MCC aparecen en pacientes con una edad media mayor respecto a otras localizaciones, independientemente del subtipo histológico²⁶. La edad media al diagnóstico en MCC varía de 64 a 71 años frente a los 50-58 años de edad media del resto de melanomas cutáneos^{23,26,62}. En la Tabla 88 se refleja las edades medias y medianas de distintas series de pacientes con MCC. Estas diferencias en la edad de los pacientes también se han demostrado en estudios que comparan pacientes con melanoma de distintas localizaciones dentro de una misma población^{28,31}. Dabouz et al, reflejaron cómo los pacientes con MCC tenían una edad media 12,8 años mayor respecto al grupo de pacientes con melanoma de otras zonas²³. Otro estudio con una población de 6874 pacientes con melanoma también demostró diferencias significativas

en la edad media al diagnóstico: la edad media de los pacientes con MCC era de 64 años frente a los 50 años de media del resto de localizaciones²⁴.

Estudio	Edad media (años)	Edad mediana (años)
Golger et al ²¹	-	66
Hoersch et al ²⁴	-	64
Dabouz et al ²³	71,2	73,4
Lesage et al ²²	71,5	74
Gillgren et al ²⁶	-	66
Terakedis et al ³²	-	67
Helsing et al ⁷⁰	-	73

Tabla 88. Edades medias (y medianas) en pacientes con MCC descritas en la literatura.

En nuestro estudio, los pacientes presentaron una edad media de 71,3 años y una edad mediana de 74 años. Casi la mitad de los pacientes presentó una edad de 75 o más años. Por lo tanto nuestra muestra refleja también que el MCC afecta en buena parte a una población de edad avanzada.

Esto también se refleja en estudios con población española: un estudio poblacional en un hospital oncológico de Valencia reflejó que el subgrupo de pacientes mayores de 65 años englobaban el 51% del total de MCC, mientras que en los restantes subgrupos de edad (41-65 años, ≤40 años) los MCC alcanzaban únicamente el 35% y 14%, respectivamente¹³. Otros estudios realizados en España han arrojado datos similares⁶⁶.

Cabe destacar que esta elevada edad media al diagnóstico se debe en parte al alto porcentaje de melanomas tipo lentigo maligno entre los MCC, asociado al efecto acumulativo de la exposición solar crónica²⁸. En nuestra serie, el grupo de pacientes de ≥ 75 años presentó un porcentaje significativamente mayor de melanomas lentigo maligno (78,7%) respecto al resto de edades.

También encontramos que el grupo de pacientes de edad más avanzada (≥ 75 años) alcanzó un porcentaje cada vez más significativo a lo largo del período de estudio en nuestra serie. En el período 2009-2015 este grupo de pacientes representó el 56,8% del total de MCC y representaron un porcentaje significativamente mayor respecto al período 1995-2001. Esto coincide con el aumento de la edad media de los pacientes diagnosticados de melanoma observado en otros países⁵⁸.

En nuestro trabajo describimos una edad media de 68,44 años en el primer período de años frente a los 72 años de media del período 2009-2015. No obstante, también apreciamos un pequeño repunte en el número de MCC entre pacientes menores de 60 años diagnosticados en el último período 2009-2015 respecto al período de años anterior.

Aunque las mujeres presentaron una edad media al diagnóstico de 73 años frente a los 69,3 años de los hombres, esta diferencia de edad en función del sexo no alcanzó significación estadística. Pese a no alcanzar significación estadística, conviene resaltar que en el grupo de pacientes de ≥ 75 años, hubo un predominio de mujeres (58,3%), mientras que en el grupo de pacientes de ≤ 60 años encontramos un porcentaje mayor de hombres (54,2%).

Este porcentaje mayor de mujeres entre los pacientes de edad más avanzada lo reflejan numerosas series de MCC^{26,74}. Otro estudio encontró que esta diferencia de edad al diagnóstico se circunscribía únicamente a los MCC localizados en la cara²⁴.

6.5. Localización

- Localizaciones principales

La cara representó la localización más frecuente en nuestro estudio, donde encontramos el 72,9% de los MCC. Si tenemos en cuenta las sublocalizaciones anatómicas de menor tamaño, las dos más prevalentes también forman parte de la cara: mejillas (46,1% de los casos) y frente (13,2%).

En todas las series de MCC consultadas aparece la cara como localización más prevalente. Los distintos estudios revelan que entre el 53,2% y el 78,5% de los MCC están localizados en la zona facial^{22-24,31}.

Cuando los autores precisan las sublocalizaciones anatómicas, la zona de las mejillas destaca como la más frecuente al igual que en nuestro estudio. Lesage et al describen un 36,4% de melanomas localizados en mejillas y el estudio de Dabouz et al cuenta con un 45,6% de melanomas en mejillas, cifra muy similar a la obtenida en nuestra muestra. No es de extrañar este porcentaje elevado de melanomas al tratarse de una zona con gran extensión y exposición intensa a la radiación solar.

Resultados más heterogéneos aparecen en los distintos estudios en cuanto a las proporciones del resto de localizaciones. En nuestra serie, los melanomas de cuero cabelludo representaron el 13,2% del total, lo que supone un porcentaje mayor respecto

a otros estudios donde los melanomas de cuero cabelludo suponen entre un 3,7-4,5%^{22,23,26}. Otros estudios agrupan los melanomas de cuello y cuero cabelludo, por lo que no reflejan cifras comparables²¹.

Los melanomas localizados en cuello (7,9%) y oreja (6,1%) fueron los menos frecuentes en nuestra muestra. Los melanomas en cuello de otras series también suelen representar entorno al 7% del total de MCC^{22,23}, mientras que los melanomas de oreja se encuentran infrarrepresentados en nuestra muestra frente a otros estudios. Es habitual encontrar una proporción del 10-13% de melanomas de oreja en el resto de series^{22,26}, frente al 6,1% de la nuestra.

Los melanomas de cara se asociaron significativamente a los pacientes de edad más avanzada (≥ 75 años): el 84,3% de estos pacientes presentaban melanoma en cara. Las localizaciones presentaron diferencias significativas en función de la edad media: la localización en cara se asoció con la edad media más avanzada (74 años), respecto a otras localizaciones como el cuello (60,59 años) o cuero cabelludo (55,43 años). Esta asociación de melanomas localizados en cuello con una edad media menor ya ha sido descrita previamente en población australiana⁷⁵.

En nuestro estudio, los melanomas de cuero cabelludo, oreja y cuello se asociaron significativamente al sexo masculino, mientras que en las mujeres predominaron los melanomas de cara. El 86,8% de los melanomas en mujeres apareció en cara, frente al 56,6% en el caso de los varones. Por otro lado, el 20,9% de los hombres presentó melanoma en cuero cabelludo, frente a un 6,6% de las mujeres.

Numerosos estudios reflejan esta misma distribución asimétrica de los MCC en función del sexo^{22,26}. Ringborg et al, en un estudio retrospectivo de 581 MCC, describe por

primera vez que los melanomas de oreja, cuello y cuero cabelludo son más frecuentes en varones³¹. Trabajos posteriores han confirmado esta llamativa distribución de los MCC, que asocia a los melanomas faciales con el sexo femenino mientras que los melanomas en el resto de localizaciones (oreja, cuello, cuero cabelludo) predominan en el hombre^{22,74}.

Estas diferencias en la distribución anatómica del melanoma se han descrito clásicamente en otras localizaciones: en los hombres hay un predominio en tronco y en las mujeres, en las piernas⁷⁶. Esto se ha achacado a variaciones en la ropa usada y a los hábitos de exposición solar en función del sexo. No obstante, cada vez hay más trabajos que describen cómo estas diferencias están desapareciendo gradualmente y las mujeres presentan cada vez más melanomas en tronco, en posible relación con una mayor exposición en el tiempo vacacional y con el uso de cabinas de rayos UVA en la población joven^{77,78}. En nuestra serie no hubo variaciones significativas en el número de melanomas de cada una de las localizaciones a lo largo del período de estudio.

La cara se asoció significativamente a la presencia de melanomas in situ (42,2%), frente a cuero cabelludo (18,9%), donde son más frecuentes los melanomas invasivos. Del mismo modo, estos melanomas de cuero cabelludo presentan significativamente más metástasis (45,9%) que los melanomas de cara (11,3%).

También hubo una marcada distribución de los distintos tipos histológicos en función de la localización. Los melanomas nodulares fueron significativamente más frecuentes en oreja y cuello respecto a la cara. En cuero cabelludo se encontró un porcentaje notable de melanomas nodulares (21,9%), pero no llegó a alcanzar significación estadística. Los melanomas de extensión superficial se localizaron más frecuentemente en cuero

cabelludo, oreja y cuello respecto a la cara. Por otro lado, los melanomas lentigo maligno se asociaron significativamente a la localización facial.

Trabajos anteriores han reflejado cómo los melanomas de cuero cabelludo y cuello se asocian a la presencia de ulceración histológica⁴². Esto también lo encontramos en nuestra serie.

Existe una diferencia notable del espesor tumoral medio en las distintas localizaciones: en los melanomas de cuero cabelludo fue de 3,2 mm mientras que en cara fue de 1,2 mm. Los melanomas de oreja (2 mm) y cuello (1,6 mm) presentaron espesores intermedios y no llegaron a alcanzar diferencias significativas respecto al resto de localizaciones.

- Localización (central/periférica)

Estas marcadas diferencias topográficas en función del sexo llevaron a algunos autores a definir dos zonas topográficas diferenciadas en la zona de cabeza y cuello. Lesage et al, en un estudio poblacional de 279 casos de MCC, distinguió por primera vez una área periférica y otra área central en los MCC²². Encontró que los melanomas periféricos se asociaban al sexo masculino, aparecían en pacientes más jóvenes, había un porcentaje mayor de melanomas invasivos y también un mayor número de melanomas nodulares y de extensión superficial. Todas estas asociaciones se confirmaron también en el análisis multivariante.

Dabouz et al, describieron posteriormente esa llamativa distribución topográfica en función del sexo del paciente en una muestra mayor de 414 casos de MCC en la misma población rural francesa³⁴. En su trabajo reflejaron que el área periférica se asocia a pacientes más jóvenes, a sexo masculino, a melanomas con crecimiento vertical, al tipo

histológico nodular y de extensión superficial. Por el contrario, los melanomas de área central se asociaron a mujeres de edad avanzada, de tipo histológico lentigo maligno e in situ. No encontraron sin embargo diferencias entre estas dos áreas a nivel de ulceración histológica ni en el espesor tumoral.

En estos dos trabajos descritos, la zona central (que engloba la localización principal de “cara” descrita en el apartado anterior) también es la más prevalente dentro de los MCC, representando el 62,5-62,7% del total de MCC.

En nuestro estudio, todas estas asociaciones se repiten: el área periférica se asoció significativamente al sexo masculino (el 61,2% de los hombres presentó MCC periféricos frente a tan sólo el 21,2% de las mujeres), a pacientes más jóvenes (edad media de 66,6 años frente a los 74,44 años de los MCC de área central), a melanomas invasivos y de tipo histológico nodular o de extensión superficial (23,5% de melanomas nodulares y 34,3% de melanomas de extensión superficial frente al 79,6% de melanomas lentigo maligno en área central).

Además, nuestro trabajo pone de relieve asociaciones que no habían sido descritas hasta el momento:

- Los MCC periféricos presentaron un espesor tumoral medio mayor frente a los MCC centrales (3,4 mm frente a 2 mm). Esto también se refleja en un mayor porcentaje de MCC periféricos de categoría T3 y T4. Un 21,6% de los MCC periféricos presentaron un espesor T3 y un 17,1% presentaron un espesor T4, frente al 10,1% y 7,1%, respectivamente, de los MCC centrales.

- Los MCC periféricos presentaron un mayor número de casos con ulceración histológica. El 33,3% de los MCC periféricos estaban ulcerados, frente al 14,8% de los MCC centrales.
- Los MCC periféricos se asociaron significativamente a la presencia de mitosis a nivel histológico: el 75,7% presentaba al menos 1 mitosis/mm² frente al 52,5% de los MCC centrales.

Cuando se analizó el número de mitosis por subgrupos, los MCC centrales se asociaron a la ausencia de mitosis, mientras que los MCC periféricos lo hicieron a la presencia de ≥ 6 mitosis/mm². El 31,1% de estos melanomas presentaban 6 o más mitosis/mm², frente al 13,8% de los MCC centrales.

- Los MCC periféricos presentan significativamente mayor porcentaje de metástasis. Un 32,4% de los melanomas periféricos presentaron metástasis frente a tan sólo el 8,9% de los melanomas centrales.

Se ha debatido cuáles pueden ser las causas que expliquen estos perfiles topográficos determinados en función del sexo que asocian distintas características epidemiológicas, clínicas e histológicas. La radiación ultravioleta es el factor de riesgo ambiental más importante en el desarrollo del melanoma, por lo que se ha planteado que pueda deberse a un patrón de exposición distinto a la misma en función del sexo. Este patrón podría verse determinado por el papel protector del pelo frente a la radiación UV. Un estudio con maniquíes demostró que las zonas protegidas por pelo reciben un 81% menos de radiación frente a las zonas expuestas³³. Así pues, las mujeres contarían con el efecto protector del pelo en zonas como cuero cabelludo, orejas y cuello a lo largo de

la vida, mientras que los hombres carecerían en buena parte de esa protección sobre todo conforme van envejeciendo.

Por otro lado, los MCC centrales se asociarían a un patrón de exposición solar crónico que parece más relacionado con la aparición de melanomas lentigo maligno en pacientes de edad avanzada, mientras que los MCC periféricos se asociarían a un patrón de exposición solar más intermitente que provocaría la aparición de melanomas invasivos de tipo extensión superficial o nodular²³. En la zona periférica, especialmente en varones, habría una exposición intermitente a la radiación UV en territorios que no han conseguido adoptar mecanismos fotoadaptativos a diferencia de las zonas más expuestas. Esto puede verse en zonas (oreja, cuello, cuero cabelludo) que dejan de estar cubiertas por pelo en varones alopécicos en edades medias de la vida o que están cubiertas únicamente de forma estacional (recibiría menos exposición solar a lo largo del invierno). Por lo tanto, nos podríamos encontrar con un escenario similar al planteado por Whiteman et al, el cual describió dos perfiles de pacientes distintos en función de la “vía” oncogénica determinada por el patrón de exposición solar: pacientes jóvenes con melanomas predominantemente en tronco con una historia previa de quemaduras solares y exposición solar intermitente, frente a pacientes de edad avanzada con daño solar crónico y melanomas en zonas fotoexpuestas⁷⁹.

Cada vez se conoce más el importante papel de las mutaciones oncogénicas que intervienen en el desarrollo del melanoma. Ejemplo de ello sería la presencia de mutaciones a nivel del gen BRAF (V600E) en áreas con un patrón de exposición solar intermitente o bien la aparición de mutaciones BRAF (distintas a V600E), KIT, NF1 o NRAS en melanomas asociados a un daño solar crónico. Este nuevo enfoque molecular que determina distintos subtipos de melanoma podría explicar en parte las diferencias

clínico-histológicas y epidemiológicas encontradas en nuestro estudio. Serán necesarios futuros estudios donde se recojan estos datos para ampliar el conocimiento sobre la patogénesis molecular del MCC.

- **Lateralidad (hemicara izquierda vs derecha)**

Varios estudios realizados en distintos países han descrito un mayor porcentaje de tumores cutáneos, tanto melanocíticos como no melanocíticos, en el hemicuerpo izquierdo⁸⁰⁻⁸³. Registros de población norteamericana que agrupan un elevado número de pacientes reflejan de forma consistente un mayor porcentaje de melanomas (de 3 a 5 puntos porcentuales) en el lado izquierdo del cuerpo frente al lado derecho^{61,81}. También se ha descrito una mayor incidencia de melanomas en hemicara izquierda frente a hemicara derecha^{83,84}. En nuestra serie, encontramos que el 53,2% de los MCC estaban localizados en hemicara izquierda (ratio 1,14:1). Estos datos son similares a los hallados por otros autores, que reflejan un 54-59% de MCC localizados en hemicara izquierda⁸⁵.

Otros autores han encontrado que los melanomas lentigo maligno son los que presentan un mayor exceso en la hemicara izquierda⁸⁵, aunque en nuestro trabajo no encontramos que existiera relación entre tipo histológico y lateralidad del melanoma.

Algunos autores han justificado una mayor incidencia de melanomas en la hemicara izquierda en varones debida a una exposición a la radiación UV hasta 6 veces mayor a través de la ventanilla del conductor del coche, sobre todo en décadas anteriores^{82,83}. Sin embargo, esta teoría no explicaría el exceso de melanomas en las zonas corporales no fotoexpuestas ni el exceso de melanomas en hemicara izquierda en países donde el conductor está situado en la derecha^{80,81}. En nuestro trabajo no encontramos relación

entre sexo y lateralidad de MCC. Otros autores que tampoco han encontrado diferencias entre sexos plantean que el exceso de melanomas en hemicara izquierda podría deberse a una distribución asimétrica de los melanocitos desde la cresta neural a nivel embriológico u otros factores epidemiológicos aún por descubrir^{80,81}. También se ha planteado que un desarrollo asimétrico del sistema angiolinfático podría llevar a esta sobrerrepresentación de melanomas en el hemicuerpo izquierdo o incluso algunos autores han planteado que la postura habitual al dormir por la noche podría influir en la recepción asimétrica de radiación electromagnética en el hemicuerpo izquierdo, lo cual conllevaría un mayor riesgo oncogénico en esta localización^{82,86}.

Los MCC localizados en hemicara izquierda presentaron un porcentaje significativamente mayor de casos con ≥ 6 mitosis/mm² (27,8%) frente a los de hemicara derecha (13,4%).

Aunque no llegó a alcanzar significación estadística, los MCC de hemicara izquierda presentaron un espesor tumoral medio superior y se asociaron casi al doble de muertes por melanoma que los de hemicara derecha. Aunque no hemos encontrado otros estudios sobre melanoma que analicen la asociación entre la lateralidad izquierda-derecha y factores pronósticos como el espesor tumoral, el desarrollo de metástasis o la proporción de muerte por melanoma, sí se han descrito diferencias relevantes en el contexto de distintos tumores sólidos⁸⁷. Por tanto, creemos que son necesarios más estudios para poder plantear que los melanomas localizados en el hemicuerpo izquierdo podrían asociar un peor pronóstico que los localizados en el lado derecho.

6.6. Tipo histológico

Casi dos de cada tres MCC de nuestra serie correspondieron al tipo histológico lentigo maligno con el 61,4% de los casos. Le siguieron en frecuencia el melanoma de extensión superficial (18,9%) y el melanoma nodular (13,9%). El resto de MCC –que incluyen melanomas desmoplásicos, epitelioides o sin especificar el tipo histológico– representaron un porcentaje poco significativo de la muestra.

Un elevado porcentaje de las series de MCC demuestran cómo el tipo lentigo maligno es el más prevalente. En la Tabla 89 podemos apreciar los datos de los trabajos de MCC más representativos. Si bien esto se da de forma más acusada entre los melanomas in situ, hay trabajos donde también se demuestra un mayor porcentaje de este tipo histológico entre MCC invasivos²³.

Estudio	Tipo histológico predominante
Dabouz et al ²³	Lentigo maligno (72,9 %)
Lesage et al ²²	Lentigo maligno (70,6 %)
Hoersch et al ²⁴	Lentigo maligno (47,4 %)
Cox et al ²⁸	Lentigo maligno (52%)
Helsing et al ⁷⁰	Extensión superficial (46,5 %)
Golger et al ²¹	Extensión superficial (27,6 %)
Ringborg et al ³¹	Extensión superficial (33 %)
Gillgren et al ²⁶	Extensión superficial (40,7 %)

Tabla 89. Tipo histológico predominante en las distintas series consultadas.

También encontramos otros trabajos donde el melanoma de tipo extensión superficial es el más frecuente entre los MCC. Estas diferencias entre series probablemente

dependan de la proporción de MCC en las distintas localizaciones. No obstante, el importante peso de los melanomas lentigo maligno dentro del territorio de cabeza y cuello contrasta claramente con el resto de la superficie corporal, donde siempre aparece el melanoma de extensión superficial como el tipo histológico predominante^{56,59}. El melanoma de extensión superficial representa aproximadamente el 60-70% del total de melanomas cutáneos a nivel global^{63,88}. Por otra parte, los melanomas lentigo maligno a nivel facial presentan algunas características que los distinguen de sus homólogos localizados en otras zonas corporales, ya que a nivel de cabeza y cuello aparecen en pacientes de edad más avanzada y presentan un mayor espesor tumoral²⁸.

Existe una clara asociación entre los diferentes tipos histológicos de melanoma en función del sexo, probablemente relacionada con los distintos patrones de exposición solar previamente mencionados. El sexo femenino se asocia a la presencia de lentigo maligno, mientras que los melanomas de extensión superficial y nodulares son mucho más frecuentes entre la población masculina^{24,26,89}. En nuestro trabajo, los melanomas de extensión superficial se asociaron significativamente a varones, mientras que los melanomas lentigo maligno lo hicieron con mujeres. Los melanomas de extensión nodular fueron más frecuentes entre la población masculina (18,5% frente a 11,7%), aunque no llegó a alcanzar significación estadística, probablemente por el menor número de casos de este tipo histológico.

En probable relación también con estos patrones de exposición solar diferenciados, encontramos que los melanomas de extensión superficial se asociaban a los grupos de pacientes más jóvenes o de edad intermedia, mientras que los lentigo maligno se

asociaron con los pacientes de edad más avanzada (≥ 75 años). La edad media de los pacientes con melanoma tipo lentigo maligno fue de 75,44 años, frente a los 61,43 años de edad media de los melanomas de extensión superficial. Esta asociación de melanomas lentigo maligno con pacientes de edad avanzada es bien conocida⁹⁰.

Los melanomas nodulares destacaron por presentar un elevado espesor tumoral medio (5,2 mm), significativamente superior al resto de tipos histológicos. Este espesor contrasta con los 0.7 mm de espesor medio de los lentigos maligno. Todos los casos de melanoma nodular fueron invasivos, dato esperable conociendo la característica ausencia de fase de crecimiento radial en este tipo histológico. Por otro lado, los melanomas de extensión superficial contaron con un mayor porcentaje significativo de melanomas invasivos respecto a los melanomas lentigo maligno. Esta misma relación de los distintos tipos histológicos de melanoma con un mayor o menor espesor tumoral se ha descrito en numerosas series internacionales⁹¹⁻⁹³. Los melanomas nodulares son los que mayor espesor tumoral presentan, seguidos de los melanomas de extensión superficial, al igual que en nuestra serie.

La proporción de melanomas ulcerados varió en función del tipo histológico: los melanomas nodulares asociaron un elevado porcentaje de ulceración (74,4%), seguidos por los melanomas de extensión superficial (18,9%) y en último lugar los melanomas lentigo maligno (8,7%).

6.7. Espesor tumoral

El 36,1% de los MCC de nuestra serie fueron melanomas in situ. Otros trabajos de MCC reflejan un porcentaje variable de melanomas in situ que comprende desde el 32% hasta

el 49,5%^{23,26,89}. Esto representa un porcentaje mayor de melanomas in situ en cabeza y cuello respecto al resto de localizaciones: la incidencia anual de melanoma in situ en Estados Unidos es del 9.5% y registros con un elevado número de pacientes arrojan porcentajes similares. En población española, encontramos que el porcentaje de melanomas in situ a nivel global se sitúa en torno al 16-21%^{59,66}. Asimismo, encontramos más del doble de melanomas in situ en el período 2009-2015 frente al período inicial 1995-2001, lo que refleja el aumento progresivo de melanomas in situ a lo largo de las dos últimas décadas. Esta tendencia se observa a nivel global tanto en MCC como en los melanomas de otras localizaciones^{8,66}.

El espesor tumoral medio fue de 1.6 mm. Si tenemos en cuenta únicamente los melanomas invasivos, la media del espesor tumoral fue de 2.4 mm y la mediana de 1.3 mm. El espesor tumoral medio se redujo significativamente a lo largo del estudio, pasando de 2.1 mm (intervalo 1995-2001) a 0.9 mm (intervalo 2009-2015). Esta reducción en el espesor tumoral medio supone una tendencia que se ha registrado a nivel global a lo largo de las últimas décadas. Un estudio con 98498 pacientes, basado en los distintos registros SEER de Estados Unidos, constató una reducción del espesor tumoral medio de 0.77mm a 0.65mm en un intervalo de 20 años⁹⁴. Por otro lado, muchos estudios siguen reflejando de forma paralela un aumento de la incidencia de tumores gruesos (T3-T4), así como un aumento de su espesor tumoral medio^{94,95}. No obstante, en nuestra serie el porcentaje de pacientes con tumores gruesos (T3 y T4) fue progresivamente menor con el paso del tiempo.

El conjunto de melanomas T3 y T4 supuso un porcentaje considerable (25,7%) del total de MCC de nuestra muestra. Esta heterogeneidad en el espesor tumoral en el MCC –

elevada frecuencia tanto de melanomas in situ como de melanomas gruesos- también ha sido descrita por otros autores²³ y parece reflejar la coexistencia de numerosos melanomas tipo lentigo maligno junto con otros melanomas de rápido crecimiento, como el melanoma nodular. Chamberlain et al, en un estudio retrospectivo de 1422 pacientes australianos, encontró que los melanomas gruesos (> 3mm) se asociaron significativamente al territorio de cabeza y cuello⁷¹.

Esta heterogeneidad también se refleja en nuestro estudio al encontrar que tanto los melanomas in situ como los melanomas de mayor grosor (T4) asocian una edad media entre 5 y 10 años mayor respecto al resto de melanomas. Esto contrasta con la tendencia lineal en otras localizaciones de encontrar un aumento proporcional del espesor tumoral conforme aumenta la edad del paciente¹³.

Un estudio retrospectivo reciente realizado en población norteamericana con una cohorte elevada (> 20000 pacientes diagnosticados de MCC) encontró que los MCC presentan un mayor espesor tumoral y un estadio más avanzado respecto a los melanomas de otras zonas⁶². Sin embargo, otros estudios reflejan resultados contradictorios y no existe un consenso sobre la asociación entre espesor tumoral y localización^{71,72,91,96}. En muchos de estos estudios, la relación encontrada entre localización y espesor tumoral en el análisis univariante no persiste en el análisis multivariante.

6.8. Ulceración histológica

La frecuencia de melanomas histológicamente ulcerados fue del 22,1% en nuestro trabajo.

Los porcentajes de ulceración histológica varían en las distintas series de MCC en función del peso relativo de cada sublocalización anatómica y de los estadios incluidos. No obstante, las cifras reflejadas son muy similares a las nuestras: del 22,5 al 25,1% de los MCC presentan ulceración^{22,32,89}.

Hoersch et al reflejó en su trabajo que los MCC se asocian significativamente a la presencia de ulceración histológica frente a los melanomas de otras zonas²⁴.

Pese a haberse dado una reducción en el porcentaje de melanomas ulcerados (del 28,6% del período 1995-2001 al 15,8% del período 2009-2015), estos resultados no alcanzaron significación estadística.

No encontramos diferencias significativas en la presencia de ulceración en función de la edad del paciente. Tampoco en función del sexo, aunque fue más frecuente en varones (26,4%) respecto a mujeres 18,5%).

Los melanomas ulcerados presentaron un espesor tumoral significativamente mayor respecto al resto de melanomas. Existe una importante relación entre la presencia de ulceración y el grosor del melanoma^{97,98}.

Se halló una asociación significativa entre la ulceración histológica y el desarrollo de metástasis. El 52,9% de los melanomas con metástasis presentaron ulceración histológica, mientras que únicamente el 15,3% de los melanomas sin metástasis presentaron ulceración.

6.9. Mitosis

El número de mitosis representa un marcador cuantificable de la proliferación celular tumoral en el melanoma, se ha relacionado estrechamente con la supervivencia y numerosos estudios lo consideran un factor pronóstico independiente^{99–101}.

Si bien se ha estudiado ampliamente su relación con la supervivencia, son escasos los trabajos que reflejen las características clínico-histológicas y el fenotipo de paciente asociados a los melanomas con un elevado número de mitosis.

En esta línea, Shen et al realizó un trabajo que incluía a 1500 pacientes australianos con melanoma con el objetivo de encontrar posibles asociaciones en función de la tasa de mitosis. El análisis univariante reflejó que el sexo masculino, la edad avanzada (≥ 70 años), la presencia de daño solar crónico -presencia de queratosis actínicas- y la localización en cabeza y cuello se asociaban a un mayor número de mitosis¹⁰². Del mismo modo, los melanomas gruesos, con presencia de ulceración histológica y de tipo histológico nodular, se asociaron todos ellos a un elevado número de mitosis¹⁰². El análisis multivariante global mantuvo como asociaciones independientes la presencia de ulceración, de melanomas gruesos ($> 4\text{mm}$) y el tipo nodular con los melanomas que presentan alta actividad mitótica.

Otros autores también reflejan esta asociación de melanomas en cuero cabelludo con un elevado índice mitótico¹⁰³.

En nuestra serie, analizamos por un lado las eventuales asociaciones de los melanomas en función de la presencia o ausencia de mitosis a nivel histológico, así como las asociaciones en función de tres subgrupos clasificados por un número creciente de mitosis.

La presencia de mitosis se asoció a: localización periférica, tipos histológicos nodular y extensión superficial, mayor espesor tumoral medio, desarrollo de metástasis y ulceración histológica.

Cuando dividimos los pacientes en grupos en función del número de mitosis, encontramos que:

- Los melanomas con alta actividad mitótica (≥ 6 mitosis/mm²) fueron más frecuentes en los dos primeros intervalos de años del estudio frente a los últimos años. La proporción de estos melanomas se redujo del 30% al 4,8%.
- Los melanomas con elevado número de mitosis se asociaron al sexo masculino (un número tres veces mayor de casos respecto a las mujeres).
- Como ya hemos descrito, los MCC con elevado número de mitosis se asociaron a localización en zona periférica.
- Cuanto mayor es el número de mitosis, aumenta significativamente el espesor tumoral medio.
- Estos melanomas con alta actividad mitótica se asociaron asimismo al desarrollo de metástasis, al tipo histológico nodular y a la presencia de ulceración histológica.

A diferencia de trabajos anteriores, no encontramos asociaciones significativas entre la edad del paciente y la actividad mitótica del melanoma¹⁰².

Es poco frecuente encontrar datos acerca del número de mitosis/mm² en trabajos sobre MCC. Terakedis et al, en su estudio sobre melanomas de cuero cabelludo, encontraron que el 36% de los melanomas de su muestra presentaban al menos 1 mitosis por mm²

³². Si descartamos aquellos melanomas donde este dato no se había recogido, el porcentaje aumenta hasta el 46,6%. Esta cifra es sensiblemente menor al 63,6% de MCC de nuestra muestra que presentaron ≥ 1 mitosis/mm².

Xie et al encontraron que los melanomas localizados en cuero cabelludo presentan un mayor número de mitosis respecto a otras localizaciones de cara y cuello⁷⁵. A pesar de encontrar entre nuestros pacientes que localizaciones como cuello o cuero cabelludo presentan un porcentaje mayor de melanomas con ≥ 6 mitosis respecto a los melanomas de cara, estas diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística. En esta serie de 922 pacientes con MCC, describen que el 65% del total de MCC presentan un número de mitosis igual o superior a 1, cifra casi superponible a la encontrada en nuestro estudio. En nuestra muestra, el 69,2% de los melanomas de cuero cabelludo presentaban al menos 1 mitosis/mm², frente al 76% de los melanomas de cuero cabelludo de la muestra de Xie et al. Pese a que estos autores subdividieron el número de mitosis con unos rangos diferentes, si se agrupan los melanomas de ≥ 5 mitosis/mm², el 30,4% del total de MCC presentaron esta actividad mitótica elevada. En nuestro trabajo, esa cifra fue del 22,1%. Si bien contamos únicamente con estos escasos trabajos donde se refleja la actividad mitótica entre los MCC y basándonos también en nuestros datos, podemos apreciar que los MCC parecen presentar un mayor número de mitosis frente a los melanomas de otras localizaciones.

6.10. Metástasis

Encontramos metástasis en el 18,2% de nuestros pacientes a lo largo del estudio. Si se tienen en cuenta únicamente los melanomas invasivos, este porcentaje ascendió al

28,5% del total de MCC de nuestra serie. La localización más habitual fue a nivel de las cadenas linfáticas regionales, seguida por las metástasis a distancia y en piel locorregional.

La proporción de pacientes con metástasis se ha reducido significativamente (del 27,4% al 10,5%) a lo largo del estudio.

La presencia de metástasis se asoció significativamente a:

- Una menor edad media. El grupo de pacientes más jóvenes (≤ 60 años) fue el que mayor porcentaje de metástasis (39,6%) presentó.
- El sexo masculino. Los varones presentaron casi el doble de metástasis respecto a las mujeres.
- Los melanomas localizados en cuero cabelludo. Presentaron un mayor porcentaje de metástasis (45,9%) respecto a los localizados en cara (11,3%). También apreciamos un porcentaje notable de metástasis en melanomas de oreja (29,4%) y de cuello (27,3%), aunque no llegaron a presentar significación estadística respecto a las otras localizaciones.
- Los melanomas localizados en zona periférica, como ya hemos descrito.
- Los melanomas de tipo nodular y de extensión superficial. Estos dos tipos histológicos englobaron el 80% de los melanomas metastásicos de nuestra muestra.
- Un mayor espesor tumoral medio. Presentaron un espesor medio de 4,7 mm frente a los 0,9 mm de los melanomas sin metástasis. Los melanomas gruesos – T3 y T4- presentaron casi el 80% del total de metástasis.
- La presencia de ulceración histológica.

- La presencia de mitosis. Esto fue especialmente significativo en el subgrupo de melanomas con elevado número de mitosis (≥ 6 mitosis/mm²). Estos melanomas engloban el 44,7% de los melanomas metastásicos.

Los trabajos encontrados referentes a MCC apenas reflejan resultados sobre el patrón de recurrencia de la enfermedad. Hoersch et al, en un estudio comparativo entre MCC y melanomas de otras zonas que comprendió desde el año 1976 hasta el 2005, encontró que el 18,8% de los MCC desarrollaron metástasis²⁴. Este estudio excluyó a los pacientes con melanoma in situ, por lo que este porcentaje de metástasis es sensiblemente menor respecto al 28,5% de pacientes –excluyendo melanomas intraepidérmicos– con melanoma metastásico de nuestra muestra. Tampoco coincide el patrón de recidiva más frecuente, ya que la serie francesa revela las satelitosis o metástasis en tránsito como la forma más frecuente, frente al patrón de recidiva ganglionar encontrado de forma prevalente en nuestra muestra.

6.11. Estado vital al finalizar el estudio

En nuestro estudio, la mayor parte de los pacientes permanecieron vivos hasta el final del seguimiento. Únicamente un 10,4% del total de pacientes falleció a causa del melanoma.

El porcentaje de muertes por causas distintas al melanoma fue relativamente elevado (17,5%), pudiéndose explicar tanto por la edad media avanzada de nuestra muestra como por el período de seguimiento amplio de 21 años.

La mortalidad por melanoma se ha ido reduciendo significativamente a lo largo del período de seguimiento de nuestro estudio, pasando del 19% de muertes por melanoma en el período 1995-2001 hasta el 2,4% del último período 2009-2015.

Encontramos un porcentaje mayor de muertes por melanoma asociado significativamente a: edad ≤ 60 años, sexo masculino, localización en cuero cabelludo, localización en zona periférica, presencia de metástasis, estadio TNM avanzado (II-IV), tipo histológico nodular (y, en menor medida, extensión superficial), presencia de ulceración histológica, mayor espesor tumoral, presencia de mitosis y elevado número de mitosis.

6.12. Pronóstico y análisis de supervivencia

Es importante conocer los principales factores epidemiológicos, clínicos e histológicos que tienen implicación pronóstica en la supervivencia del melanoma para así poder prevenir y predecir el comportamiento de la enfermedad en nuestros pacientes, así como mejorar el seguimiento y manejo de los mismos.

La estadificación del melanoma basado en el sistema TNM consiste en dividir la historia natural de la enfermedad en diferentes fases, basándose en los principales factores que influyen en el pronóstico vital del tumor. Se divide a los pacientes en diferentes grupos o categorías que presenten una supervivencia homogénea y esto se hace en función de unos criterios clínico-histológicos.

Este sistema de estadificación, en su octava edición, se basa en una gran base de datos con >46000 pacientes diagnosticados de melanoma procedentes de distintos centros a nivel internacional¹⁰⁴.

Los estadios I y II reflejan la situación del tumor primario cutáneo localizado. Este estadio engloba aquellos melanomas con un grosor que supera la membrana basal (a diferencia del estadio 0) y por lo tanto ya tienen potencial metastásico. Las dos variables que se comportan constantemente como potentes predictores de la supervivencia del melanoma cutáneo localizado son el espesor tumoral y la presencia de ulceración histológica. La supervivencia disminuye de forma lineal conforme aumenta el espesor tumoral y éste representa el factor pronóstico más importante^{38,98,100}. La supervivencia media a 10 años de los pacientes con melanoma de espesor T1 es del 92%, frente al 50% de los pacientes con melanoma T4. También encontramos una disparidad similar en la supervivencia en función de la presencia o no de ulceración histológica, con tasas de supervivencia a 5 años del 71% en melanomas T4a -no ulcerados- frente al 53% en melanomas T4b -ulcerados-.

Por otro lado, la presencia de afectación ganglionar en los pacientes diagnosticados de melanoma también tiene una gran implicación pronóstica, ya sea de forma macroscópica o microscópica -ganglio centinela positivo-. Algunos estudios han descrito cómo el estado del ganglio centinela es el factor pronóstico más importante en la recurrencia del melanoma y puede llegar a representar el predictor más potente de la supervivencia del paciente. Un metaanálisis que englobaba a 25240 pacientes demostró un riesgo de recidiva ganglionar igual o menor al 5% en el caso de ganglio centinela negativo³⁷.

El número de mitosis también se asocia con la supervivencia del melanoma¹⁰¹. El umbral para considerar una lesión como mitogénica es la presencia de al menos 1 mitosis/mm².

El número de mitosis está relacionado a su vez con el espesor tumoral del melanoma y conforme mayor es el número de mitosis, peor pronóstico presenta⁹⁹.

Además de estos factores, también se han encontrado otras características clínicas o histológicas que presentan un valor pronóstico variable en función del trabajo consultado. La ausencia de homogeneidad en estas características las excluye del sistema TNM, pero también tienen un papel muy relevante para predecir el pronóstico del melanoma. Se detallan a continuación en la Tabla 90.

Otros factores pronósticos descritos en melanoma	Categoría que empeora el pronóstico
Edad	Conforme aumenta la edad del paciente
Sexo	En varones
Localización anatómica	Melanomas localizados en cabeza y cuello, así como los localizados en zona axial frente a extremidades
Invasión perineural	Presencia de la misma
Invasión linfovascular	Presencia de la misma

Tabla 90. Otros factores pronósticos descritos en el melanoma cutáneo.

Si bien no todos los autores encuentran de forma unánime que los MCC presentan un peor pronóstico respecto a los melanomas de otras zonas^{24,70}, encontramos numerosos trabajos que reflejan este peor comportamiento de los MCC en cuanto a supervivencia^{21,42,43,105}. Se ha asociado este peor pronóstico de los MCC con la rica red linfático-vascular presente en cuero cabelludo y cuello, mientras que otros autores se

basan en un mayor espesor tumoral en posible relación a un diagnóstico tardío, sobre todo en zonas como cuero cabelludo u oreja donde la exploración puede ser más difícil⁴⁴. De hecho, algunos estudios han encontrado que sólo ciertas sublocalizaciones dentro del territorio de cabeza y cuello, como por ejemplo cuero cabelludo, oreja o cuello, son las que determinan este peor pronóstico de los MCC^{25,31,42}.

Múltiples estudios han reflejado que los MCC presentan un peor pronóstico frente al resto de melanomas, independientemente del espesor tumoral^{19,25,42,43}. Un amplio estudio poblacional basado en el registro de tumores SEER (*Surveillance, Epidemiology and End results*) identificó la sublocalización en cuero cabelludo o cuello como factor independiente de mal pronóstico en un análisis multivariante teniendo en cuenta edad, sexo, ulceración y espesor tumoral⁴². En este estudio los pacientes diagnosticados de melanoma de cuero cabelludo o cuello presentaron una probabilidad de muerte por melanoma casi dos veces superior a los pacientes diagnosticados de melanoma en extremidades. Asimismo, los melanomas de cuero cabelludo tienen una alta propensión a la recidiva locorregional y a distancia³².

El sexo masculino se asocia a una peor supervivencia en el MCC^{26,42}. *Gillgren et al* reflejan en su serie una tasa de supervivencia a los 10 años del 68% en el grupo de hombres frente a una tasa de supervivencia del 87% en las mujeres²⁶.

El factor pronóstico independiente más importante para los MCC es el espesor tumoral. Los MCC presentan en muchas ocasiones un mayor espesor tumoral al diagnóstico y un mayor estadio^{23,32,42} respecto a los melanomas de otras zonas. Cabe destacar que existe cierta heterogeneidad en el espesor tumoral de los MCC, ya que existe un alto

porcentaje de melanomas in situ (generalmente de tipo lentigo maligno) pero también un elevado porcentaje de tumores gruesos. *Dabouz et al* encontraron un espesor medio de 2.18mm en MCC frente a los 1.77mm de melanomas de otras zonas, así como un mayor porcentaje de tumores gruesos (>2mm) en el grupo de MCC (33.7% vs 24.1%, $p=0.01$)²³.

Otros factores de mal pronóstico descritos en la supervivencia global en el MCC son la edad, tipo histológico distinto a lentigo maligno, ulceración o presencia de afectación ganglionar³². En el momento del diagnóstico, hasta un 20% de los MCC presentan afectación ganglionar.

Es difícil encontrar estudios que presenten unas características que lo permitan comparar con nuestras cifras, ya que en función de la estadificación de los pacientes incluidos, el período en el que se realizó el estudio, el porcentaje de las distintas sublocalizaciones y otras , nos van a arrojar resultados muy dispares en cuanto a supervivencia.

La SCE a 5 años de nuestro estudio fue del 86,1% y del 78,5% a los 10 años. Si nos atenemos a las cifras descritas por distintos trabajos sobre MCC (ver en Tabla 91), vemos que la SCE es similar a otras series de pacientes con MCC.

Trabajo	Supervivencia a 5 años	Supervivencia a 10 años	Comentario
Hernández-Aragüés et al	Global: 86,1% Estadio I: 98,8% Estadio II: 72,6%	Global: 78,5% Estadio I: 97,2% Estadio II: 53,2%	
Hoersch et al ²⁴		84,6%	MCC, estadios I y II (1976-2005) .n=844
Cox et al ²⁸	85%	75%	MCC , estadio I , (1979-1992). N=953
Arce et al ⁷⁴	Mujeres: 90,4% Hombres: 87,1%		MCC, estadios I-IV, (2004-2009). n=13507
Gillgren et al ⁸⁹	85%	77%	MCC, estadios I-II, (1976-2004) . n=469
Helsing et al ⁷⁰	87,5%		MCC, estadio I-IV, (2008-2012) .n=1074
Terakedis et al ³²	Estadio I: 86% Estadio II: 57%		Sólo cuero cabelludo, estadios I-III 1998-2010. N=250
Tseng et al ²⁵		84,7%	MCC, 1998-2006. n=27097
Lachiewicz et al ⁴²	83,1%	76,2%	Cuero cabelludo y cuello, 1992-2003. N=3271

Tabla 91. SCE a 5 y 10 años descritas en distintas series de pacientes con MCC.

Pese al aumento en la incidencia de melanoma en las últimas décadas, la tasa de mortalidad se ha estabilizado desde la década de 1980 y se observa una creciente tendencia a la mejoría en la supervivencia de los nuevos pacientes diagnosticados de melanoma⁸. Esto probablemente sea debido al diagnóstico precoz de lesiones cada vez más finas registrado en poblaciones a nivel europeo, estadounidense y australiano¹⁰⁶. Las tasas de mortalidad se han ido reduciendo progresivamente y en la actualidad presentan únicamente un aumento del 0,20% en Estados Unidos o del 1,59% en Reino

Unido¹⁰⁷. Cabe destacar que los varones mayores de 65 años han presentado un mayor aumento en la mortalidad respecto al resto de melanomas. Esto es de interés por representar un perfil de paciente frecuente en el campo del MCC y se cree que los melanomas de estos pacientes podrían tener un comportamiento biológico más agresivo al tratarse generalmente de tumores más gruesos, localizados en cabeza y cuello y de tipo nodular⁸.

En nuestra muestra, encontramos una reducción significativa en la mortalidad por melanoma conforme avanzó el tiempo del estudio. Se observó una reducción en la mortalidad del 19% del período 1995-2001 al 2,4% del último período (2009-2015).

El espesor tumoral del melanoma, basado en el índice de Breslow, es junto con la ulceración histológica el factor pronóstico histopatológico más relevante en el melanoma cutáneo localizado¹⁰⁸. Esto también se cumple en el caso de los MCC y aparece de manera constante como factor pronóstico independiente en los trabajos que analizan la supervivencia de los MCC^{21,24,28,32,70,89,105}.

En nuestro trabajo también observamos una relación inversamente proporcional entre espesor tumoral y supervivencia. Conforme aumenta el estadio T del melanoma, el riesgo de morir por melanoma aumenta de forma exponencial.

El espesor tumoral representó un factor de riesgo independiente asociado significativamente a la mortalidad por melanoma. Por cada mm de espesor de MCC, aumenta en un 47% el riesgo de mortalidad por melanoma.

De forma similar a los melanomas de otras zonas, el sexo masculino parece asociarse a una menor supervivencia en el MCC^{26,28,31,42,109}. *Gillgren et al* reflejan en su serie una tasa de supervivencia a los 10 años del 68% en el grupo de hombres frente a una tasa de supervivencia del 87% en las mujeres²⁶. Por otro lado, Arce et al demuestra en su estudio poblacional basado en la base de datos del SEER que las mujeres diagnosticadas de MCC presentan una supervivencia específica de cáncer significativamente mayor a los hombres y tienen un riesgo del 23.3% menor de muerte por melanoma⁷⁴. Nuestros datos también revelan una menor supervivencia en los pacientes varones, con un riesgo casi 3 veces mayor de muerte por melanoma frente a las mujeres. Las cifras de SCE a 5 años en mujeres fue del 96,5% en nuestro estudio, comparable al 90,4% del estudio de Arce, aunque en nuestro caso la SCE a 5 años en varones fue llamativamente menor respecto a sus datos (74,4% frente al 87,10%)⁷⁴.

En nuestro trabajo, el sexo masculino destacó como factor de riesgo independiente asociado a mortalidad por melanoma. Un paciente varón tiene 3,56 veces más riesgo de muerte por melanoma frente al sexo femenino.

Por otro lado, estas diferencias son más acusadas en la literatura si nos centramos en los varones de más de 60 años, que son quienes suelen presentar peor pronóstico¹¹⁰.

Esta diferencia pronóstica en función del sexo, tanto en MCC como en melanomas de otras zonas, no se ha podido explicar hasta el momento. Se ha visto tanto en melanomas localizados de estadio I- II como en melanomas avanzados en estadio IV, así como en mujeres tanto pre- como postmenopáusicas¹⁰⁹. Este distinto comportamiento incluso en melanomas avanzados sugiere que ciertos factores biológicos ligados al sexo femenino aún no bien conocidos de alguna manera reducen la mortalidad. Algunos

autores plantean que el peor pronóstico en varones podría deberse a la presencia de tumores más agresivos con un espesor tumoral mayor, como también encontramos en nuestra serie. Sin embargo, otros estudios reflejan que estas diferencias en la supervivencia son independientes del espesor tumoral^{74,109}.

Una edad avanzada se suele asociar con una menor SCE en pacientes con melanoma, aunque no en todos los estudios aparece como factor pronóstico independiente tras corregir otros factores como el espesor tumoral o la presencia de ulceración^{110,111}. Una edad superior a los 70 años se asocia a tumores con características histopatológicas de peor pronóstico, así como una mayor mortalidad frente a pacientes más jóvenes¹¹⁰. Este distinto comportamiento en función de la edad podría deberse en una respuesta del huésped frente a la enfermedad distinta, cambios en la red linfática, comorbilidades u otros factores biológicos desconocidos. Esta tendencia también aparece recogida en la mayoría de los estudios sobre MCC, con un incremento progresivo de la mortalidad por melanoma por cada 10 años sucesivos de edad^{25,42,74} o bien tomando como umbral los 70 años de edad¹⁰⁴. Otros estudios no encuentran diferencias significativas en la SCE de sus pacientes diagnosticados de MCC^{24,89}. Sin embargo, es llamativo encontrar en nuestra serie de pacientes cómo la SCE fue directamente proporcional a la edad. El grupo de pacientes de ≤ 60 años presentaron el peor pronóstico de todos, con un riesgo de muerte por melanoma más de 3 veces mayor respecto a los pacientes de edad más avanzada. Este factor pronóstico permaneció significativo tras ser incluido en el análisis multivariante junto con otras variables relacionadas, con un riesgo 8,61 veces mayor de muerte por melanoma. Casi uno de cada tres pacientes jóvenes (≤ 60 años) falleció a causa del melanoma. Estos sorprendentes datos debemos enmarcarlos en el contexto de una población mediterránea, que puede diferir en distintas características del resto

de poblaciones estudiadas por otros autores y sería preciso futuros estudios que también encuentren esta tendencia. Estos pacientes presentaron un mayor porcentaje de melanomas nodulares, presencia de ulceración histológica y localización en cuero cabelludo, aunque ninguna de estas asociaciones alcanzó significación estadística.

Determinadas localizaciones anatómicas han asociado distinto valor pronóstico. Por ejemplo, los melanomas localizados en cabeza y cuello parecen presentar peor pronóstico respecto al resto de zonas y del mismo modo, los melanomas de zonas axiales se comportan peor respecto a los melanomas de extremidades¹¹¹. También otros autores han descrito una mayor mortalidad en los melanomas localizados en un conjunto de áreas anatómicas denominado BANS (*upper Back, posterior Arm, posterior Neck, posterior Scalp*)¹¹².

Cuando se analizan las principales áreas del territorio de cabeza y cuello, muchos autores han encontrado que los pacientes con melanoma de cuero cabelludo presentan una menor supervivencia respecto al resto de áreas de cabeza y cuello^{32,42}. Muchos de estos estudios se basan en los datos de los distintos registros que forman parte del SEER y por lo tanto recogen un elevado número de pacientes.

Otros trabajos asocian un peor pronóstico al conjunto de melanomas localizados en cuero cabelludo y en cuello, probablemente basándose en el concepto de melanomas de localización BANS^{25,39}. Es el caso del estudio realizado por Pollack et al, que recoge más de 68000 pacientes con diagnóstico de melanoma entre 1992 y 2005³⁹. La SCE a 10 años de los pacientes con melanoma de cuero cabelludo y cuello de este estudio fue del 75.6%, frente al 85.1% del global de melanomas.

Un estudio anterior de 1993 también reveló que tanto los melanomas de cuero cabelludo-cuello como los localizados a nivel de oreja, presentaban menor supervivencia respecto a los melanomas de cara³¹.

En nuestro estudio, los MCC de cuero cabelludo presentaron una menor supervivencia, con un riesgo casi 4 veces mayor de muerte por melanoma respecto a los melanomas faciales. Los melanomas de oreja y cuello presentaron a su vez una menor supervivencia respecto a los melanomas de cara, aunque estas diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística, probablemente por el menor número de casos en estas localizaciones.

Otros autores han demostrado que los melanomas de área periférica se asocian a ciertos factores de peor pronóstico, como puede ser el crecimiento vertical, sexo masculino o el tipo histológico nodular^{22,23}, pero no hay estudios que comparen la supervivencia entre estas dos delimitaciones territoriales en la zona de cabeza y cuello.

En nuestro trabajo, sí encontramos diferencias significativas a nivel pronóstico entre estas dos sublocalizaciones: los MCC periféricos tienen una menor supervivencia respecto a los MCC centrales. Estos melanomas tienen un riesgo de mortalidad 4 veces mayor respecto a los MCC centrales.

Estudios basados en amplios registros de cáncer han encontrado diferencias en el comportamiento de determinadas neoplasias en función de su lateralidad⁸⁷. Roychoudhuri et al encontraron que los cánceres de testículo y ovario izquierdo presentaban una mayor supervivencia, mientras que las neoplasias de pulmón izquierdo se asociaban a un peor pronóstico⁸⁷. Plantean que esta variabilidad pronóstica pueda

deberse a diferencias en el tamaño y por lo tanto la masa celular del órgano en cuestión. Sin embargo, estas diferencias en el comportamiento de la neoplasia no aparecen de forma constante en otros órganos, como por ejemplo el colon¹¹³. No hay trabajos que describan diferencias pronósticas en función de la lateralidad del melanoma.

En nuestro trabajo, llama la atención que haya casi el doble de muertes por melanoma en el grupo de MCC de hemicara izquierda frente a los contralaterales. La SCE a 10 años fue algo menor en los MCC de hemicara izquierda frente a los MCC de hemicara derecha (74% vs 88,1%), aunque esta diferencia no llegó a alcanzar significación estadística. Sin embargo, sería interesante futuros estudios con una muestra mayor que permitiera profundizar en esta cuestión.

Los tipos histológicos de extensión superficial y lentigo maligno suelen presentar un mejor pronóstico respecto al tipo nodular o acrolentiginoso³⁹, aunque estas diferencias pronósticas suelen desaparecer cuando se tienen en cuenta otros factores más relevantes como el espesor tumoral¹¹¹. Un estudio reciente basado en un elevado número de pacientes (>100000) del registro SEER determinó que el tipo histológico nodular sí representa un factor de riesgo independiente de mortalidad¹¹⁴. Este tipo de melanomas presenta un mayor porcentaje de mutaciones NRAS y otras mutaciones puntuales que podrían explicar este comportamiento biológico más agresivo¹¹⁴.

En los trabajos de MCC donde el tipo histológico aparece como factor pronóstico independiente, aparece el tipo nodular como responsable de un mayor riesgo de mortalidad^{21,25}. En el estudio de Terakedis et al, encuentran que los tipos histológicos distintos al lentigo maligno presentan una peor supervivencia global en los melanomas

localizados en cuero cabelludo³². En nuestro estudio, se cumple que los melanomas de tipo extensión superficial y nodular presentaron una menor supervivencia respecto a los melanomas lentigo maligno. El riesgo de muerte por melanoma en los MES fue 9 veces mayor respecto a los LM, mientras que los melanomas nodulares presentaban un riesgo 27 veces mayor.

Los pacientes con melanoma ulcerado presentan una menor supervivencia global y menor tiempo libre de enfermedad respecto a los que presentan un melanoma no ulcerado^{54,100,111}. Como ya hemos mencionado, es el factor pronóstico más importante tras el espesor tumoral en el melanoma cutáneo localizado¹⁰⁰. Se correlaciona con el espesor tumoral, siendo más frecuente entre melanomas de gran espesor y crecimiento más agresivo. Además representa un factor pronóstico independiente en la categoría T en el sistema TNM de la AJCC: los melanomas ulcerados comparten la misma tasa de supervivencia con aquellos melanomas no ulcerados de la siguiente categoría de espesor tumoral^{36,108}. En el campo de los MCC, también es frecuente encontrar la presencia de ulceración como un factor pronóstico independiente en la supervivencia de los pacientes^{21,24,25,28,32}.

En nuestro trabajo, la ulceración fue una variable que disminuyó la SCE de forma significativa. La presencia de ulceración aumentó más de 5 veces el riesgo de muerte por melanoma. Este riesgo parece mayor en nuestra muestra frente a otros trabajos de MCC, donde el riesgo asociado por presencia de ulceración suele estar comprendido entre 1,5 y 2^{21,24,75}.

El número de mitosis por mm^2 o índice mitótico, que representa el grado de proliferación celular del melanoma, ha sido valorado por numerosos autores como un factor pronóstico independiente^{108,111}. El tiempo libre de enfermedad se reduce conforme aumenta el índice mitótico y por otro lado un elevado número de mitosis también se asocia con una mayor probabilidad de metástasis en tránsito, ganglionares y a distancia^{99,102}. La presencia de al menos una mitosis por mm^2 ya parece influir en la supervivencia, sobre todo en melanomas finos, motivo por el cual previamente estaba incluida en la categoría T en la anterior edición de la clasificación AJCC¹¹⁵. Varios autores han encontrado que los melanomas con 6 o más mitosis/ mm^2 , presentan una significativa reducción en la supervivencia respecto a un número menor de mitosis^{55,108}.

En nuestro trabajo, la presencia de 1 mitosis/ mm^2 presentó una menor supervivencia en el análisis univariante. Por otro lado, los melanomas con mayor índice mitótico (≥ 6 mitosis/ mm^2) presentaron a su vez una menor supervivencia respecto a los melanomas con menor proliferación celular y esta variable constituye uno de los factores de riesgo independientes encontrados en el análisis multivariante. La presencia de un elevado número de mitosis ($\geq 6/\text{mm}^2$) representó un factor pronóstico independiente en nuestra muestra, con un riesgo de mortalidad por melanoma de 11, 18 mayor. Los trabajos que relacionan la actividad mitótica con la supervivencia en MCC son escasos. Terakedis et al encontraron que los melanomas de cuero cabelludo con al menos 1 mitosis/ mm^2 presentan una menor supervivencia global en el análisis univariante³².

7. CONCLUSIONES

El MCC es un tumor con cierta heterogeneidad tanto clínica como histológica, que afecta en su mayoría a una población de edad avanzada. Dada la superficie corporal donde se localiza, el MCC presenta un porcentaje de casos superior al esperable respecto a los melanomas localizados en otras áreas anatómicas.

La clasificación de los MCC según su localización anatómica permite identificar pacientes con mayor riesgo de metástasis y muerte por melanoma. Los MCC periféricos (cuero cabelludo, frente, oreja y cuello) son más frecuentes en varones y se asocian a peor pronóstico, mientras que los MCC centrales (nariz, mejillas, zona perioral) son más frecuentes en mujeres y tienen mejor pronóstico. Las diferencias encontradas a nivel clínico e histológico en función del sexo y la localización del melanoma podrían deberse a diferentes patrones de exposición solar. De este modo, los MCC centrales se asociarían a un patrón de exposición solar crónico, mientras que los MCC periféricos lo harían con un patrón de exposición solar intermitente. El papel protector del pelo también podría explicar en parte las diferencias encontradas entre los distintos sexos.

Los MCC periféricos tienen un mayor espesor tumoral, mayor ulceración, mayor actividad mitótica, mayor probabilidad de metástasis y mayor mortalidad que los MCC de localización central.

Dentro de los MCC, los melanomas de tipo extensión superficial y nodular son más frecuentes en varones y en pacientes más jóvenes, mientras que los melanomas de tipo lentigo maligno son más frecuentes en mujeres y en pacientes de edad más avanzada (≥ 75 años).

Los melanomas con elevado número de mitosis ($\geq 6/\text{mm}^2$) se asociaron a: sexo masculino, mayor espesor tumoral, tipo histológico nodular y presencia de ulceración.

Los MCC localizados en hemicara izquierda fueron más frecuentes y con peor pronóstico que los MCC de hemicara derecha.

En los pacientes con MCC, los factores de riesgo independientes asociados a mayor probabilidad de desarrollo de metástasis y mortalidad por melanoma fueron: sexo masculino, edad ≤ 60 años, mayor espesor tumoral y elevado número de mitosis.

Durante los últimos años el espesor tumoral medio, el desarrollo de metástasis y la mortalidad por MCC se han reducido en nuestra población.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Bakos L, Wagner M, Bakos RM, *et al.* Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol* 2002; **41**:557–62.
- 2 Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. A Danish case-control study. *Acta Derm Venereol* 1999; **79**:74–80.
- 3 Goldstein AM, Chidambaram A, Halpern A, *et al.* Rarity of CDK4 germline mutations in familial melanoma. *Melanoma Res* 2002; **12**:51–5.
- 4 Sturm RA. Skin colour and skin cancer - MC1R, the genetic link. *Melanoma Res* 2002; **12**:405–16.
- 5 Peña-Vilabelda MM, García-Casado Z, Requena C, *et al.* Clinical characteristics of patients with cutaneous melanoma according to variants in the melanocortin 1 receptor gene. *Actas Dermosifiliogr* 2014; **105**:159–71.
- 6 MacKie RM. Risk factors for the development of primary cutaneous malignant melanoma. *Dermatol Clin* 2002; **20**:597–600.
- 7 Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, *et al.* Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**:806–12.
- 8 Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 2014; **170**:11–9.
- 9 Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol* 2011; **5**:124–36.
- 10 Palmieri G, Ombra M, Colombino M, *et al.* Multiple Molecular Pathways in Melanomagenesis: Characterization of Therapeutic Targets. *Front Oncol* 2015; **5**:183.
- 11 Muñoz-Couselo E, Adelantado EZ, Ortiz C, *et al.* NRAS-mutant melanoma: current challenges and future prospect. *OncoTargets Ther* 2017; **10**:3941–7.
- 12 Seité S, Del Marmol V, Moyal D, Friedman AJ. Public primary and secondary skin cancer prevention, perceptions and knowledge: an international cross-sectional survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2017; **31**:815–20.
- 13 Montero I, Requena C, Traves V, *et al.* Age-related characteristics of cutaneous melanoma in a Spanish Mediterranean population. *Int J Dermatol* 2015; **54**:778–84.
- 14 Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; **150**:179–85.
- 15 Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet Lond Engl* 2014; **383**:816–27.

- 16 Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, *et al.* Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2008; **44**:1345–89.
- 17 Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J, *et al.* Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2010; **24**:1083–8.
- 18 Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R, *et al.* Epidemiological changes in cutaneous melanoma: retrospective study of 969 cases (1996-2010). *Rev Clin Esp* 2013; **213**:81–7.
- 19 Golger A, Young DS, Ghazarian D, Neligan PC. Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma: a population-based study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; **133**:442–7.
- 20 Komisarovas L, Jayasinghe C, Seah TE, Ilankovan V. Retrospective study on the cutaneous head and neck melanoma in Dorset (UK). *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; **49**:359–63.
- 21 Golger A, Young DS, Ghazarian D, Neligan PC. Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma: a population-based study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; **133**:442–7.
- 22 Lesage C, Barbe C, Le Clainche A, *et al.* Sex-related location of head and neck melanoma strongly argues for a major role of sun exposure in cars and photoprotection by hair. *J Invest Dermatol* 2013; **133**:1205–11.
- 23 Dabouz F, Barbe C, Lesage C, *et al.* Clinical and histological features of head and neck melanoma: a population-based study in France. *Br J Dermatol* 2015; **172**:707–15.
- 24 Hoersch B, Leiter U, Garbe C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2006; **155**:771–7.
- 25 Tseng WH, Martinez SR. Tumor location predicts survival in cutaneous head and neck melanoma. *J Surg Res* 2011; **167**:192–8.
- 26 Gillgren P, Månsson-Brahme E, Frisell J, *et al.* Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck--a population-based study. *Acta Oncol Stockh Swed* 1999; **38**:1069–74.
- 27 Pruthi DK, Guilfoyle R, Nugent Z, *et al.* Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005. *J Am Acad Dermatol* 2009; **61**:44–50.
- 28 Cox NH, Aitchison TC, Sirel JM, MacKie RM. Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of the head and neck. Scottish Melanoma Group. *Br J Cancer* 1996; **73**:940–4.
- 29 Carli P, De Giorgi V, Palli D, *et al.* Patterns of detection of superficial spreading and nodular-type melanoma: a multicenter Italian study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* 2004; **30**:1371–5; discussion 1375-1376.

- 30 Jung HJ, Kweon S-S, Lee J-B, *et al.* A Clinicopathologic Analysis of 177 Acral Melanomas in Koreans: Relevance of Spreading Pattern and Physical Stress. *JAMA Dermatol* 2013; **149**:1281–8.
- 31 Ringborg U, Afzelius LE, Lagerlöf B, *et al.* Cutaneous malignant melanoma of the head and neck. Analysis of treatment results and prognostic factors in 581 patients: a report from the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1993; **71**:751–8.
- 32 Terakedis BE, Anker CJ, Leachman SA, *et al.* Patterns of failure and predictors of outcome in cutaneous malignant melanoma of the scalp. *J Am Acad Dermatol* 2014; **70**:435–42.
- 33 Green AC, Kimlin M, Siskind V, Whiteman DC. Hypothesis: hair cover can protect against invasive melanoma on the head and neck (Australia). *Cancer Causes Control CCC* 2006; **17**:1263–6.
- 34 Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, *et al.* Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. *Br J Dermatol* 2014; **171**:595–601.
- 35 Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; **172**:902–8.
- 36 Cañueto J, Román-Curto C. Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr* 2017; **108**:818–26.
- 37 Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011; **29**:1479–87.
- 38 Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. *Dermatol Clin* 2012; **30**:469–85.
- 39 Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, *et al.* Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**:S78–86.
- 40 Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, *et al.* Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2008; **112**:1795–804.
- 41 Joosse A, de Vries E, Eckel R, *et al.* Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol* 2011; **131**:719–26.
- 42 Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol* 2008; **144**:515–21.
- 43 Garbe C, Büttner P, Bertz J, *et al.* Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; **75**:2484–91.
- 44 Rigual NR, Popat SR, Jayaprakash V, *et al.* Cutaneous head and neck melanoma: the old and the new. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; **8**:403–12.

- 45 Hunger RE, Seyed Jafari SM, Angermeier S, Shafighi M. Excision of fascia in melanoma thicker than 2 mm: no evidence for improved clinical outcome. *Br J Dermatol* 2014; **171**:1391–6.
- 46 Grotz TE, Glorioso JM, Pockaj BA, *et al.* Preservation of the deep muscular fascia and locoregional control in melanoma. *Surgery* 2013; **153**:535–41.
- 47 Patuzzo R, Maurichi A, Camerini T, *et al.* Accuracy and prognostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck melanomas. *J Surg Res* 2014; **187**:518–24.
- 48 GIUDICE G, LEUZZI S, ROBUSTO F, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. *Il G Chir* 2014; **35**:149–55.
- 49 Long GV, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **377**:1813–23.
- 50 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **377**:1824–35.
- 51 Moehrle M, Kraemer A, Schippert W, *et al.* Clinical risk factors and prognostic significance of local recurrence in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2004; **151**:397–406.
- 52 Juhász MLW, Marmur ES. Reviewing Challenges in the Diagnosis and Treatment of Lentigo Maligna and Lentigo-Maligna Melanoma. *Rare Cancers Ther* 2015; **3**:133–45.
- 53 Hilari H, Llorca D, Traves V, *et al.* Conventional surgery compared with slow Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna: a retrospective study of 62 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2012; **103**:614–23.
- 54 Bønnelykke-Behrndtz ML, Schmidt H, Christensen IJ, *et al.* Prognostic stratification of ulcerated melanoma: not only the extent matters. *Am J Clin Pathol* 2014; **142**:845–56.
- 55 Betti R, Santambrogio R, Cerri A, *et al.* Observational study on the mitotic rate and other prognostic factors in cutaneous primary melanoma arising from naevi and from melanoma de novo. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2014; **28**:1738–41.
- 56 Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, *et al.* Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**:364–80.
- 57 Saito E, Hori M. Melanoma skin cancer incidence rates in the world from the Cancer Incidence in Five Continents XI. *Jpn J Clin Oncol* 2018. doi:10.1093/jjco/hyy162.
- 58 Mackie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2009; **20 Suppl 6**:vi1–7.
- 59 Ríos L, Nagore E, López JL, *et al.* Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr* 2013; **104**:789–99.
- 60 Ow TJ, Grethlein SJ, Schmalbach CE, Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS). Do you know your guidelines? Diagnosis and management of cutaneous head and neck melanoma. *Head Neck* 2018; **40**:875–85.

- 61 Asgari MM, Eide MJ, Warton M, Fletcher SW. Comparing characteristics of melanoma cases arising in health maintenance organizations with state and national registries. *Melanoma Res* 2014; **24**:381–7.
- 62 Al-Qurayshi Z, Hassan M, Srivastav S, *et al.* Risk and Survival of Patients with Head and Neck Cutaneous Melanoma: National Perspective. *Oncology* 2017; **93**:18–28.
- 63 Fernández Canedo I, Rivas Ruiz F, Blázquez Sánchez N, *et al.* Clinical and pathological features of melanoma in europeans living on the Western costa del sol in southern Spain. *Actas Dermosifiliogr* 2015; **106**:195–200.
- 64 Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, *et al.* Epidemiology of Melanoma. In: *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* (Ward WH, Farma JM, eds). Brisbane (AU), Codon Publications, 2017.URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/> [accessed on 8 November 2018].
- 65 Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, *et al.* The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep* 2018; **20**:87.
- 66 Arranz-Sánchez DM, Pizarro A, Valencia-Delfa JL, *et al.* [Clinical-pathological features of cutaneous melanomas diagnosed in a Mediterranean tertiary hospital between 1990 and 2004: a comparison between sexes and age groups and analysis of longterm outcomes]. *Actas Dermosifiliogr* 2009; **100**:476–85.
- 67 Shashanka R, Smitha BR. Head and Neck Melanoma. *ISRN Surg* 2012; **2012**. doi:10.5402/2012/948302.
- 68 Clark WH, Elder DE, Guerry D, *et al.* Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; **81**:1893–904.
- 69 Franklin JD, Reynolds VH, Bowers DG, Lynch JB. Cutaneous melanoma of the head and neck. *Clin Plast Surg* 1976; **3**:413–27.
- 70 Helsing P, Robsahm TE, Vos L, *et al.* Cutaneous head and neck melanoma (CHNM): A population-based study of the prognostic impact of tumor location. *J Am Acad Dermatol* 2016; **75**:975-982.e2.
- 71 Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, *et al.* Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol* 2002; **138**:609–14.
- 72 Crocetti E, Carli P. Changes from mid-1980s to late 1990s among clinical and demographic correlates of melanoma thickness. *Eur J Dermatol EJD* 2003; **13**:72–5.
- 73 Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist* 2007; **12**:20–37.
- 74 Arce PM, Camilon PR, Stokes WA, *et al.* Is sex an independent prognostic factor in cutaneous head and neck melanoma? *The Laryngoscope* 2014; **124**:1363–7.

- 75 Xie C, Pan Y, McLean C, *et al.* Scalp melanoma: Distinctive high risk clinical and histological features. *Australas J Dermatol* 2017; **58**:181–8.
- 76 Thörn M, Bergström R, Adami HO, Ringborg U. Trends in the incidence of malignant melanoma in Sweden, by anatomic site, 1960-1984. *Am J Epidemiol* 1990; **132**:1066–77.
- 77 Barbe C, Híbon E, Vitry F, *et al.* Clinical and pathological characteristics of melanoma: a population-based study in a French regional population. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2012; **26**:159–64.
- 78 Lipsker D, Engel F, Cribier B, *et al.* Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol* 2007; **157**:338–43.
- 79 Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, *et al.* Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**:806–12.
- 80 de Blacam C, Ho WL, Acton C, *et al.* Prevalence of left-sided melanomas in an Irish population. *Ir J Med Sci* 2011; **180**:727–30.
- 81 Brewster DH, Horner M-JD, Rowan S, *et al.* Left-sided excess of invasive cutaneous melanoma in six countries. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2007; **43**:2634–7.
- 82 Bulliard J-L, Ess S, Bordoni A, *et al.* Left-sided excess in the laterality of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2008; **144**:556–8.
- 83 Butler ST, Fosko SW. Increased prevalence of left-sided skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2010; **63**:1006–10.
- 84 Does GM, Huycke MM, Devesa SS. Melanoma of the skin and laterality. *J Am Acad Dermatol* 2011; **64**:193–5; author reply 195-196.
- 85 Gorman M, Hart A, Mathew B. A Left-Sided Prevalence of Lentigo Maligna: A UK Based Observational Study and Review of the Evidence. *Dermatol Res Pract* 2015; **2015**:310270.
- 86 Hallberg O, Johansson O. Sleep on the right side-Get cancer on the left? *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol* 2010; **17**:157–60.
- 87 Roychoudhuri R, Putcha V, Møller H. Cancer and laterality: a study of the five major paired organs (UK). *Cancer Causes Control CCC* 2006; **17**:655–62.
- 88 Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; **27**:3–9.
- 89 Gillgren P, Månsson-Brahme E, Frisell J, *et al.* A prospective population-based study of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *The Laryngoscope* 2000; **110**:1498–504.
- 90 Vilar-Coromina N, Vilar-Coromina N, Vilardell L, *et al.* [Rapid increase in incidence of melanoma in situ in Girona (Spain), 1994-2005. Effectiveness of public education campaigns about early diagnosis]. *Actas Dermosifiliogr* 2010; **101**:561–3.
- 91 Sneyd MJ, Cox B. Clinical and histologic factors associated with melanoma thickness in New Zealand Europeans, Maori, and Pacific peoples. *Cancer* 2011; **117**:2489–98.

- 92 Swetter SM, Johnson TM, Miller DR, *et al.* Melanoma in middle-aged and older men: a multi-institutional survey study of factors related to tumor thickness. *Arch Dermatol* 2009; **145**:397–404.
- 93 Bergenmar M, Ringborg U, Månsson Brahme E, Brandberg Y. Nodular histogenetic type -- the most significant factor for thick melanoma: implications for prevention. *Melanoma Res* 1998; **8**:403–11.
- 94 Shaikh WR, Dusza SW, Weinstock MA, *et al.* Melanoma Thickness and Survival Trends in the United States, 1989–2009. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015; **108**. doi:10.1093/jnci/djv294.
- 95 Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, *et al.* Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2018; **92**:108–18.
- 96 Roder DM, Luke CG, McCaul KA, Esterman AJ. Trends in prognostic factors of melanoma in South Australia, 1981-1992: implications for health promotion. *Med J Aust* 1995; **162**:25–9.
- 97 Castel T, Baradad M, Castro J, *et al.* [Primary malignant melanoma of the skin. Retrospective study of 375 cases. Clinical aspects and histology]. *Med Clin (Barc)* 1990; **94**:246–9.
- 98 Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, *et al.* The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; **45**:3012–7.
- 99 Thompson JF, Soong S-J, Balch CM, *et al.* Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011; **29**:2199–205.
- 100 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, *et al.* Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001; **19**:3622–34.
- 101 Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, *et al.* Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; **97**:1488–98.
- 102 Shen S, Wolfe R, McLean CA, *et al.* Characteristics and associations of high-mitotic-rate melanoma. *JAMA Dermatol* 2014; **150**:1048–55.
- 103 Tas F, Erturk K. Scalp melanoma is associated with high mitotic rate and is a poor prognostic factor for recurrence and outcome. *Melanoma Res* 2017; **27**:387–90.
- 104 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; **67**:472–92.
- 105 Law MM, Wong JH. Evaluation of the prognostic significance of the site of origin of cutaneous melanoma. *Am Surg* 1994; **60**:362–6.
- 106 Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 2000; **89**:1269–78.

- 107 Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol* 2016; **136**:1161–71.
- 108 Eriksson H, Frohm-Nilsson M, Järås J, *et al.* Prognostic factors in localized invasive primary cutaneous malignant melanoma: results of a large population-based study. *Br J Dermatol* 2015; **172**:175–86.
- 109 Joosse A, Collette S, Suci S, *et al.* Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; **30**:2240–7.
- 110 Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, *et al.* Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**:1075–81.
- 111 Bartlett EK, Karakousis GC. Current staging and prognostic factors in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; **24**:215–27.
- 112 Weinstock MA, Morris BT, Lederman JS, *et al.* Effect of BANS location on the prognosis of clinical stage I melanoma: new data and meta-analysis. *Br J Dermatol* 1988; **119**:559–65.
- 113 Karim S, Brennan K, Nanji S, *et al.* Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer. *JAMA Oncol* 2017; **3**:1386–92.
- 114 Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, *et al.* Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2018. doi:10.1093/jnci/djy086.
- 115 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009; **27**:6199–206.